

**UNTERSUCHUNGEN AN DER RATTE
ZUR DYNAMIK DER LAKTACIDOSE BEI
HYPOXIE UND BEI ZUSÄTZLICHER INFUSION
VON PROPRANOLOL**

Hans Jürgen Fritsch

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Komm.Direktor: Prof. Dr. med. H. J. Karl

UNTERSUCHUNGEN AN DER RATTE ZUR DYNAMIK DER LAKTAT-
ACIDOSE BEI HYPOXIE UND BEI ZUSÄTZLICHER INFUSION
VON PROPRANOLOL

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Hans Jürgen Fritsch
aus
München
1976

Mit Genehmigung des FB Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Jahrmärker

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H.J. Karl

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5. 10. 1976



Herrn Prof. Dr. H. Jahrmärker gilt mein Dank für die Überlassung des interessanten und vielschichtigen Themas sowie die lehrreiche und konstruktive Kritik bei der Besprechung der Ergebnisse,

Herrn Dr. R. Rackwitz danke ich für seine Hilfe bei methodischen und technischen Problemen.

Mein Dank gilt auch Frau C. Hörmann und Frl. A. Gruber für die exakte Durchführung der optisch - enzymatischen Teste.

Die Untersuchungen wurden durch eine Sachbeihilfe (Prof. Dr. Jahrmärker) im Rahmen des SFB 37 Projekt D 1 der DFG (Restitution und Substitution innerer Organe) gefördert.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Zusammenfassung	1
1.1. Methodik	1
1.2. Ergebnisse	1
1.3. Schlußfolgerungen	4
2. Einleitung und Fragestellung	8
3. Methodik	13
3.0. Übersicht	13
3.1. Material	14
3.2. Versuchsaufbau	14
3.2.1. Narkose	14
3.2.2. Relaxierung	14
3.2.3. Präparation	15
3.2.4. Beatmung	15
3.2.5. β -Rezeptorenblocker	16
3.2.6. Versuchsanordnungen	16
3.2.7. Blutabnahmen	17
3.3. Messungen	18
3.3.1. Hämatokrit	18
3.3.2. Sauerstoff-, Kohlendioxyd- partialdruck, pH-Wert	18
3.3.3. Base Excess	19
3.3.4. Laktat, Pyruvat, Glucose	19
3.3.5. Herzfrequenz, arterieller Blutdruck	20

	Seite
3.4. Statistik	21
Abkürzungen	
4. Ergebnisse	23
4.1. Vor- und Kontrollversuche	23
4.1.1. Vergleich der Konzentratio- nen von Laktat, Pyruvat und Glucose im arteriellen und venösen Vollblut narkotisier- ter und relaxierter Ratten bei Beatmung mit Zimmerluft	23
4.1.2. Blutdruck und Frequenzverhal- ten bei Entnahme und Reinfu- sion einer größeren Blutmenge aus dem arteriellen und dem venösen Katheter	24
4.1.3. Kontrollversuche mit relaxier- ten Ratten unter Beatmung mit Zimmerluft	24
4.1.4. Kontrollversuche mit Beobach- tung des Hämatokrits	25
4.2. Versuche mit 5 Minuten Hypoxie (ohne Propranolol)	30
4.3. Versuche mit 10 Minuten Hypoxie	42
4.4. Beziehung zwischen Laktat und pH-Wert sowie zwischen der Sum- me aus Laktat und Pyruvat und dem Base Excess in den Versuchen mit 5 und 10 Minuten Hypoxie	44

	Seite
4.5. Einzelversuch zur Ermittlung der Laktatkonzentration bei Herzstillstand unter 5% O ₂ - Beatmung mit erfolgreicher Herzmassage unter Zimmerluft- beatmung	46
4.6. Versuche mit β -Rezeptoren- blockern bei Zimmerluftbe- atmung	47
4.6.1. Infusion von 1 mg Proprano- lol/kg	47
4.6.2. Infusion von 4 mg Proprano- lol/kg	
4.6.3. Einzelversuche mit extrem hohen Dosen Propranolol	54
4.7. Versuche mit Hypoxie nach vor- heriger Infusion von β -Rezep- torenblockern	55
4.7.1. Hypoxie nach 4 mg Proprano- lol/kg	55
4.7.2. Hypoxie nach 1 mg Proprano- lol/kg	55
5. Zusammenfassende Auswertung der Ergeb- nisse	67
5.1. Stoffwechsel	67

	Seite
5.2. Kreislauf	71
5.3. Letalität	74
6. Diskussion	75
6.1. Verhalten der Laktat- und Glucosekonzentration sowie der Hämodynamik unter Hypoxie- bedingungen (ohne Propranolol)	75
6.1.1. Entstehung der Laktatazidose	75
6.1.2. Biochemie der Laktatverwertung	77
6.1.3. Beziehung zwischen Extra- und Intrazellulärraum	78
6.1.4. Verhalten der Glucosekonzentration	80
6.2. Hämodynamik unter 5 % O ₂ -Beatmung	82
6.3. Einfluß zusätzlicher Infusion von Propranolol vor 5 % O ₂ -Beatmung	84
6.3.1. Verhalten der Laktatkonzentration	84
6.3.2. Säure- Basen - Gleichgewicht und Permeabilität	86
6.3.3. Hämodynamik und Überlebenszeit	88
6.4. Hämodynamische Effekte der Azidose	91
6.4.1. Beziehung zwischen Azidose und Kontraktilität	91

	Seite
6.4.2. Beeinflussung der Kontraktilität bei zusätzlicher Hypoxie und Sympathikolyse	93
6.5. Einfluß der Versuchsanordnung auf den Hämatokrit	94
Anhang: Hyperventilation mit Zimmerluft	96

1. Z U S A M M E N F A S S U N G

1.1. Methodik

Das Verhalten des Laktatstoffwechsels bei Hypoxie (Beatmung mit einem Gemisch von 5 % O₂, 5 % CO₂ und 90 % N₂) sowie unter zusätzlicher Anwendung des sogenannten β -Rezeptorenblockers Propranolol (1 mg/kg) wurde an narkotisierten, relaxierten und kontrolliert beatmeten Ratten untersucht. Zu diesem Zweck wurden bei Hypoxiebeginn, Hypoxieende sowie bis 30 Minuten nach Hypoxieende im Abstand von 10 Minuten im arteriellen Vollblut die Konzentrationen von Laktat, Pyruvat und Glucose, der Hämokrit, sowie pH-Wert und die Partialdrucke von CO₂ und O₂ bestimmt. Gleichzeitig wurden arterieller Blutdruck (gemessen in A. carotis) und Herzfrequenz mit Direktschreiber aufgezeichnet. Ausgewertet wurden Versuche an 59 Tieren.

1.2. Ergebnisse

Beobachtungen bei Hypoxie.

Nach 5 (bzw. 10)-minütiger Beatmung mit dem Gasgemisch mit 5 % Sauerstoff stieg der Laktatgehalt von einem Ausgangswert von 1,24 (bzw. 2,19) mM auf 5,15 (bzw. 11,43) mM an ($p < 0,001$). Nach Ende der Hypoxie begann der Laktatgehalt sofort wieder abzusinken und erreichte innerhalb 30 min annähernd den Ausgangswert. Der Pyruvatgehalt fiel

während Hypoxie gegenüber dem Ausgangswert von 0,183 (bzw. 0,211) mM leicht auf 0,162 (bzw. 0,189) mM ab (n.s.) und stieg 10 Minuten nach Hypoxieende auf 0,311 (bzw. 0,331) mM vorübergehend noch an ($p < 0,005$). Der Glucosegehalt war nach 10-minütiger Hypoxie und während der 30-minütigen Erholungsphase signifikant ($p < 0,01$) erhöht. Nach 5-minütiger Hypoxie war der Glucosespiegel nicht signifikant erhöht. Der pH-Wert fiel bei Hypoxie von 7,39 (bzw. 7,36) auf 7,21 (bzw. 7,08) ab ($p < 0,001$), stieg nach Hypoxieende unter Zimmerluftbeatmung wieder kontinuierlich an und erreichte nach 5-minütiger Hypoxie im Gegensatz zu 10-minütiger Hypoxie innerhalb 30 min. Normwerte.

Hypoxie und Propranolol.

Bei intravenöser Infusion von 1 mg Propranolol/kg (5 min vor Hypoxiebeginn) stieg der Laktatgehalt nach 5 min Hypoxie von 1,41 mM auf 3,93 mM an ($p < 0,001$), war 10 Minuten später mit 3,90 mM ($p < 0,001$) praktisch konstant und blieb auch weiter erhöht. Der Pyruvatgehalt stieg von 0,166 mM bei Hypoxieende innerhalb von 10 Minuten auf 0,258 mM vorübergehend an ($p < 0,01$). Der Glucosegehalt war bei Hypoxieende mit 8,26 mM praktisch konstant, stieg dann nach 10 Minuten auf 11,08 mM an ($p < 0,001$). Der pH-Wert fiel von 7,35 auf 7,24 bei Hypoxieende ab ($p < 0,001$), erreichte 10 Minuten später

mit 7,14 den niedrigsten Wert und stieg erst dann allmählich wieder an.

Vergleich von Hypoxie mit und ohne Propranolol.

Der Vergleich 5-minütiger 5 % O₂-Beatmung ohne und mit Anwendung von 1 mg Propranolol/kg 5 min zuvor ergab folgendes:

Der Laktatgehalt war unter Anwendung von Propranolol bei Hypoxieende niedriger ($p < 0,025$) als nach Hypoxie ohne Sympathikolyse; im weiteren Verlauf war aber kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar. Das Verhalten von Pyruvat und Glucose bei und nach 5 min Hypoxie zeigte mit und ohne Propranolol keine sicheren Unterschiede.

Der pH-Wert und die errechneten Werte für Bicarbonatkonzentration und Base-Excess fielen bei vorheriger Sympathikolyse 10 Minuten nach Hypoxieende weiter ab und stiegen erst in den folgenden 20 Minuten wieder an, während ohne Sympathikolyse der Wiederanstieg unmittelbar nach Hypoxieende begann. Die Unterschiede waren 10, 20 und 30 Minuten nach Hypoxieende schwach-signifikant ($p < 0,025$) bis signifikant ($p < 0,005$).

Die Korrelation zwischen Laktatgehalt und pH-Wert war unter Sympathikolyse schlechter ($r = -0,67$) als in den reinen Hypoxieversuchen ($r = -0,80$). Die pH-Werte waren bei Propranololgabe inadäquat niedrig zu den entsprechen-

den Laktatwerten; dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant.

Während Hypoxie kam es zu einem massiven Abfall des arteriellen Mitteldrucks. Dieser Druckabfall war nach Propranolol nicht signifikant verstärkt. Propranolol allein (ohne Hypoxie) bewirkte einen nur 1-2 min dauernden, geringen Druckabfall ($p < 0,001$). Die Herzfrequenz fiel bei Hypoxie geringfügig ab ($p < 0,02$). Nach Propranolol kam es sofort zu einer signifikanten Frequenzsenkung; von diesem erniedrigten Ausgangswert aus folgte dann unter Hypoxie nur eine geringe weitere Frequenzsenkung ($p < 0,02$).

Die Überlebenszeit betrug unter 5 % O_2 -Beatmung wenig mehr als 10 Minuten (die Beobachtungen nach 10 min beziehen sich auf 5 überlebende von 8 Versuchstieren). Die Überlebenszeit war bei vorheriger Infusion von 1 mg Propranolol/kg auf ca. 5 (7 von 9 Tieren konnten lebend untersucht werden), bei vierfacher Dosis auf ca. 3 Minuten erniedrigt.

1.3. Schlußfolgerungen

Die enge Beziehung zwischen dem Laktatanstieg und dem pH-Abfall läßt darauf schließen, daß die bei Ausschluß einer respiratorischen Kompensation unter 5 % O_2 -Beatmung entstehende Azidose zum überwiegenden Teil

durch die Anhäufung von Milchsäure bedingt ist (vgl. 6.1.1.).

Der massive Blutdruckabfall unter 5 % O₂-Beatmung läßt als Ursache für die Laktatanhäufung neben einem unzureichenden Sauerstoffgehalt des Blutes auch eine mangelhafte Perfusion des Gewebes vermuten (vgl. 6.1.1.).

Die konstanten Laktatabbauraten in der Erholungsphase nach 10-minütiger Hypoxie lassen eine azidosebedingte Behinderung des Laktatabbaus in einem pH-Bereich bis 7,08 weitgehend ausschließen (vgl. 6.1.2.).

Die höhere Glucosekonzentration nach 10-minütiger als nach 5-minütiger Hypoxie läßt auf verstärkte Glykogenolyse durch eine stärkere Stimulation der Katecholaminausschüttung schließen (vgl. 6.1.4.).

Das verzögerte, erst nach Zimmerluftbeatmung auftretende Glucosemaximum verglichen mit dem Laktatmaximum dürfte mit der unter ausreichender O₂-Beatmung stattfindenden Rückbildung von Glucose aus Laktat zusammenhängen. Hierfür spricht auch die enge Beziehung zwischen Glucose und Laktat unter Hyperventilation (vgl. 6.1.4., Anhang).

Der verminderte Laktatanstieg nach Hypoxie unter β -Rezeptorenblockierung dürfte auf eine Behinderung der sympathoadrenergen Antwort durch Propranolol zurückzuführen sein. Unter diesen Umständen ist eine andere Bewertung des Laktatspiegels erforderlich. Das Verhalten des Glucosespiegels ist dagegen unbeeinflusst (vgl. 6.3.1.).

Die verschlechterte Korrelation zwischen Laktatgehalt und pH-Wert bei inadäquat niedrigen Laktatwerten nach Hypoxie bei vorheriger Sympathikolyse ist ungeklärt (unspezifische lokalanästhetische Membranwirkung von Propranolol?) (vgl. 6.3.2.).

Die Verringerung der Überlebenszeit unter Propranolol durch Behinderung eines weiteren Kompensationsmechanismus betont die Kontraindikation von Propranolol bei schwerer Hypoxie auch beim Patienten (vgl. 6.3.3.).

Bis zu einem pH-Abfall auf ca. 7,1 liegt keine wesentliche Beeinflussung des Blutdruckverhaltens vor. Auch eine Beeinträchtigung der Kontraktilität ist nach der Literatur in diesem pH-Bereich unwahrscheinlich (vgl. 6.4.1.).

Unter Azidose (pH 7,1 - 7,4) allein sowie Sympathikolyse allein (1 mg Propranolol/kg) stieg der arteriell-

le Mitteldruck nach Hypoxieende wieder auf die Ausgangswerte an. Man muß damit rechnen, daß bei Kombination Hypoxie plus β -Blockade eine Addition oder Potenzierung ungünstiger Kreislaufwirkungen vorliegt bzw. Kompensationsvorgänge behindert werden (vgl. 6.4.2.).

2. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Ein Anstieg der Blutlaktatkonzentration ist die Folge einer gestörten Relation zwischen Laktatbildung und Laktatabbau. Im physiologischen steady-state der verschiedenen Reaktionen, an denen Laktat beteiligt ist, nimmt die Oxydation von Laktat zu Pyruvat bzw. umgekehrt die Reduktion von Pyruvat zu Laktat unter Rückbildung von NAD eine Schlüsselstellung ein.

Gemäß der Beziehung

$$\text{Laktat} = \text{Pyruvat} \times K \frac{\text{NADH}}{\text{NAD}}$$

läßt sich - vereinfacht - ein Laktatanstieg erwarten,

1) bei Anstieg der Pyruvatkonzentration, wie er experimentell durch Zufuhr von Glucose (GOODSMITH 1948; HUCKABEE 1958 a) oder Infusion von Bicarbonat (HUCKABEE 1958 a) erzeugt werden kann, wobei der Quotient aus Laktat- und Pyruvatkonzentration konstant bleibt.

2) bei Anstieg des Quotienten $\frac{\text{NADH}}{\text{NAD}}$ nach Gabe von Adrenalin, Athanol oder Phenformin, vor allem aber auf Grund verschiedener Formen von Gewebshypoxie, wie sie u.a. bei Kreislauf- und/oder Atmungsunterfunktion (Hypoxie), Anämie (FIELD u. Mitarb. 1966) und anderen zellulären Ausfällen entstehen kann (Übersicht bei OLIVA 1970).

Ein physiologischer Laktatanstieg ist bei körperlicher Belastung zu beobachten. Dieser ist bei Trainierten signifikant niedriger als bei Normalpersonen (KEUL u. Mitarb. 1966 a). Das Laktat wird bei körperlicher Arbeit ein wesentlicher Energiedonator des trainierten menschlichen Herzens (KEUL u. Mitarb. 1966b).

Dem Thema der Arbeit entsprechend soll das Verhalten der Laktatkonzentration bei O_2 -Mangel des Gewebes untersucht werden. Eine Laktatacidose ist bei Spontanatmung und körperlichen Ruhebedingungen, sofern Kreislauffunktion und Sauerstofftransportfähigkeit des Blutes intakt sind, nur unter akuter Hypoxie mit einem Sauerstoffanteil von mindestens 10 Prozent am Inspirationsgas und einem Sauerstoffpartialdruck von unter 32 mmHg zu erwarten (HUCKABEE 1958 b; LOWENSTEIN 1966; KRÜGER 1973). Bei tierexperimentellen Untersuchungen sowie am Menschen fand HUCKABEE (1958 b) keinen Laktatanstieg bei einem Sauerstoffanteil von über 10 Prozent, bei dem auch relaxierte Ratten nur eine leichte, wohl methodisch bedingte initiale Laktatacidose entwickeln (KRÜGER 1973).

Im Gegensatz hierzu führt chronische Hypoxie wegen kompensatorischer Polycythämie und Durchblutungszunahme der Kapillaren durch Vasodilatation unter Spontanatmung und Ruhebedingungen zu keinem Anstieg des Quotienten aus Laktat und Pyruvat. So fand ELDRIDGE (1966) an

Patienten mit chronischer pulmonaler Insuffizienz keine erhöhten Laktatspiegel, sofern der Kreislauf intakt war. Bei zusätzlicher Hypotension stiegen die Laktatkonzentrationen jedoch auf Werte zwischen 2,02 und 3,13 mM bei arteriellen Sauerstoffpartialdrucken von 35 bis 49 mmHg an. HUCKABEE u. JUDSON (1958) und GREENE (1964) beschrieben normale Laktat- und Pyruvatspiegel bei Patienten mit angeborenem Herzfehler und LOWENSTEIN (1966) fand an Hunden, die er mittels Rechts-Links-Shunt chronisch hypoxisch gemacht hatte, keinen Anstieg des Quotienten $\frac{L}{P}$.

FREMINET (1974) fand an Ratten, denen er ^{14}C -Laktat infundiert hatte, mittels Messung des $^{14}\text{CO}_2$ -Drucks in der Ausatemungsluft ein lineares Verhältnis zwischen Laktatumsatz und Laktatämie. Bei einer arteriellen Konzentration von 6 mM betrug der Anteil der Laktatoxydation am Gesamtmetabolismus nahezu 50 %. So erhält das Laktat bei Vorliegen erhöhter Werte eine entscheidende Bedeutung im Rahmen der verschiedenen Stoffwechselwege, der Produktion von Glucose sowie als Energiereservoir für den gesamten Organismus. Bei all diesen Funktionen spielt die Leber die entscheidende Rolle (TASHKIN u. Mitarb. 1970; KRAMER u. Mitarb. 1971; FREMINET 1974; FREMINET und POYART 1975).

In der Klinik gewinnt der Laktatspiegel als prognostischer Parameter beim kardiogenen und hämorrhagischen Schock zunehmend an Bedeutung (WEIL 1970; PERETZ 1964, 1965). Sofern die Oxygenation des Blutes gewährleistet ist, muß der Laktatanstieg im Schock auf eine Minderperfusion der Gewebe und eine eingeschränkte Leberfunktion bezogen werden. WEIL (1970) zeigte an 142 Patienten mit kardiogenem Schock bei einer Irrtumsquote von nur 11 %, daß mit Hilfe der Laktatkonzentration die genaueste Vorhersage über Überleben und Tod gemacht werden kann. Bei einem Anstieg von 2,1 mM auf 8,0 mM sank die Überlebenschance von 90 % auf 10 %. Auch gegenüber blutgasanalytischen und hämodynamischen Parametern scheint der Blutlaktatgehalt hinsichtlich der prognostischen Aussage überlegen zu sein (RACKWITZ u. Mitarb. 1975 a,b).

Bei der in der vorliegenden Studie erzeugten akuten Hypoxie durch Beatmung mit einem Gasgemisch mit einem Sauerstoffgehalt von nur 5 % einerseits (entsprechend Sauerstoffpartialdruck von ca. 33 mmHg) und Ausschluß einer respiratorischen Kompensation andererseits (künstliche Beatmung) ist demnach mit Sicherheit ein Anstieg der Laktatkonzentration zu erwarten (HUCKABEE 1958b; LOWENSTEIN u. ZAROFF 1966; KRÜGER 1973). Laktatanstieg durch Hypokapnie (HUCKABEE 1958a; EICHENHOLZ u. Mitarb. 1962) wurde durch einen fünfprozentigen Kohlendioxyd-

anteil am Beatmungsgas verhindert. Wegen des engen Zusammenhangs zwischen Schock und Hyperlaktatämie sind Kontrollen der Kreislaufverhältnisse neben den Stoffwechseluntersuchungen notwendig. Weiterhin muß bei Hypoxie im Rahmen der Notfallreaktion die Ausschüttung von Katecholaminen berücksichtigt werden (DOWNING u. Mitarb. 1966; CAIN 1969; RICHARDSON u. Mitarb. 1967; SILL u. Mitarb. 1974).

Vorliegende Untersuchungen wurden zur Beantwortung folgender Fragestellung durchgeführt:

1) Wie verhalten sich die Laktatkonzentration und weitere damit in Beziehung stehende Größen während und nach akuter Hypoxie, wenn eine respiratorische Kompensation durch Relaxierung und kontrollierte Beatmung ausgeschaltet ist?

2) Wie ist das Ergebnis, wenn zusätzlich zur akuten Hypoxie durch Gabe eines β -Rezeptorenblockers eine katecholaminbedingte Kompensation der Kreislauffunktion behindert wird?

3) Welche ergänzende Aussage können aufgrund der Messung weiterer Parameter und ihrer Korrelation gemacht werden?

3. METHODIK

3.0.

Übersicht

Die narkotisierte und relaxierte Ratte wurde auf dem geheizten Präparationstisch über eine Trachealkanüle durch eine Beatmungspumpe mit einem Hypoxiegasgemisch bzw. mit Zimmerluft beatmet. Ein Katheter in der V. jugularis diente der Blutentnahme und Propranololinfusion. Über einen zweiten Katheter in der A. carotis comm. wurde mittels Druckaufnehmer (Statham Pb 23 dB) der arterielle Blutdruck gemessen und mit EKG-Gerät (Fa. Hellige) direkt mitgeschrieben. Derselbe Katheter diente mittels Dreiwegehahn der Entnahme von arteriellen Blutproben zwecks Bestimmung der Laktat-, Pyruvat- und Glucosekonzentration, der Blutgase, des pH-Werts und des Hämatokrits (Abb.1).

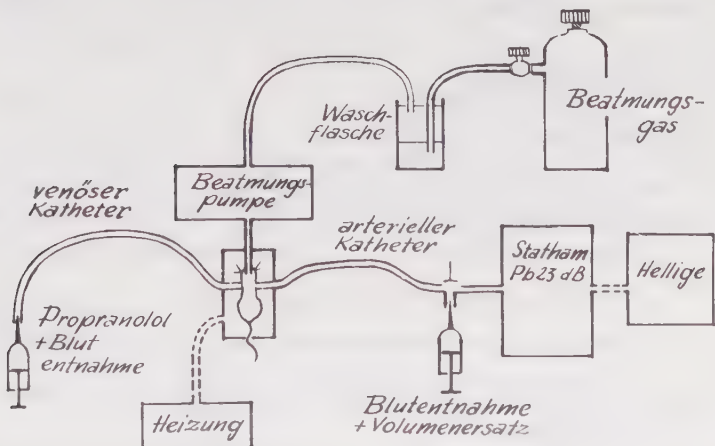


Abb. 1: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung.

3.1. Material

Die Versuche wurden an 59 männlichen SPF-Ratten vom Stamm Sprague Dawley (Südd. Versuchstierfarm Tuttlingen) mit einem Gewicht zwischen 160 und 350 g (Mittelwert 275,7 g) durchgeführt. Zur Herstellung von Hypoxiebedingungen diente ein Gasgemisch, das 5 % Sauerstoff, 5 % Kohlendioxyd und 90 % Stickstoff enthielt (Analysen-Zertifikat der Fa. Linde - Lohhof, Flasche-Nr. 3890).

3.2. Versuchsaufbau

3.2.1. Narkose

Intraperitoneale Injektion von 0,035 mg/100 g Pentobarbital Natrium (Nembutal^R, Fa. Boehringer Sohn)

3.2.2. Relaxierung

Unmittelbar vor Beginn der künstlichen Beatmung wurden zur Verhinderung von Laktatproduktion durch Muskelaktivität 0,01 mg des kompetitiv hemmend wirkenden Tubocuranin (Curanin-Asta^R) sowie 1 mg/100 g des depolarisierend wirkenden Succinylbischolinchlorid (Lysthenon^R 1 %, Fa. Lentia, München) intraperitoneal injiziert.

3.2.3. Präparation

Nach Rasur der Cervical- und Thoracalregion und Fixierung der Extremitäten auf dem elektrisch geheizten Präparationstisch durch Tesa-Film wurde das Präparationsgebiet durch einen Medianschnitt von ca. 3 cm Länge freigelegt. Die Trachea wurde halbseitig inzidiert und eine Kunststoff-Trachealkanüle möglichst tief eingeführt und festgebunden. Hierauf wurde die rechte Jugularvene freipräpariert, proximal abgebunden, distal halbseitig inzidiert und ein Katheter bis zur oberen Hohlvene vorgeschoben. Zur Sicherung der richtigen Lage des Katheters wurde dieser an der proximalen Ligatur sowie distal der Inzisionsstelle an die Vene festgebunden. Entsprechend wurde unter Schonung des N. vagus die linke A. carotis communis kanüliert, der Katheter jedoch nur ca. 5 mm weit eingeführt. Die 20 cm langen Polyäthylen-Katheter wurden vor Einführung luftblasenfrei mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt, der 1 ml Heparin (Liquemin^R) pro Liter zugefügt worden war. Nach Versuchsende wurden Thorax und Peritonealraum eröffnet, um eine Blutung durch Kanülierungen und Intraperitonealinjektionen und um makroskopisch sichtbare Vorschädigungen ausschließen zu können.

3.2.4. Beatmung

Nach vollständiger Präparation wurden alle Tiere über die Trachealkanüle an die Beatmungspumpe nach

Schuler (Fa. Braun, Melsungen) angeschlossen und bis zur Stabilisierung von Herzfrequenz und Blutdruck ca. 30 Minuten mit Zimmerluft beatmet. Die Kontrolltiere wurden über diesen Zeitpunkt hinaus, der im folgenden mit $t=0$ bezeichnet wird, mit Zimmerluft weiterbeatmet. Die Zufuhr des Hypoxiegasgemisches erfolgte nach ausreichender Äquilibration über eine Waschflasche. In Vorversuchen waren die für konstante Blutgas- und pH-Werte nötigen Einstellungen der Atemfrequenz und des Atemvolumens ermittelt worden. Die verwendeten Beatmungspumpen (Nr. 349 und 365) wurden mindestens 30 Minuten vor Versuchsbeginn eingeschaltet, da die Beatmungsfrequenz erst nach dieser Zeit einen konstanten Wert erreicht.

3.2.5. β -Rezeptorenblocker

Propranolol (Dociton^R) wurde langsam (ca. 30 sec) in einer Dosis von 1 mg bzw. 4 mg pro Kilogramm Körpergewicht über den Venenkatheter infundiert.

3.2.6. Versuchsanordnungen

Die narkotisierten und relaxierten Ratten wurden ca. 30 Minuten vor Hypoxiebeginn bzw. Propranololinfusion (ab $t = -30$ min) mit Zimmerluft künstlich beatmet.

- I. Gruppe, 7 Tiere, $t = 0$ bis $t = 5$ Hypoxie (5 % O_2)
- II. Gruppe, 8 Tiere, $t = 0$ bis $t = 10$ Hypoxie (5 % O_2)
- III. Gruppe, 4 Tiere, $t = 0$ Infusion von 1 mg Propran./kg
- IV. Gruppe, 6 Tiere, $t = 0$ Infusion von 4 mg Propran./kg
- V. Gruppe, 3 Tiere, $t = 0$ Infusion von 4 mg Propran./kg
 $t = 5$ bis $t = 8$ Hypoxie (5 % O_2)
- VI. Gruppe, 9 Tiere, $t = 0$ Infusion von 1 mg Propran./kg
 $t = 5$ bis $t = 10$ Hypoxie (5 % O_2)

3.2.7. Blutabnahmen

In Abständen von 10 Minuten wurden, beginnend bei $t = 0$, mit einer Tuberkulinspritze aus dem arteriellen Katheter 5 mal Blutproben von jeweils 0,4 ml entnommen. Das entnommene Volumen wurde sofort durch heparinisierte Kochsalzlösung ersetzt. Zur nachfolgenden Bestimmung der Laktat-, Pyruvat- und Glucosekonzentration wurden 0,25 ml mit Perchlorsäure enteiweißt. Ein heparinisiertes Kapillarröhrchen (Inhalt ca. 0,08 ml) wurde luftfrei gefüllt, beidseitig verschlossen und bis zur Bestimmung des pO_2 und pH-Werts bei $40^\circ C$ aufbewahrt. Für die Hämatokritmessungen wurde ein weiteres heparinisiertes Kapillarröhrchen (Inhalt ca. 0,05 ml) gefüllt und an einer Seite zugelötet.

3.3. Messungen

3.3.1. Der Hämatokrit wurde mit der Mikro-Haematocrit-Centrifuge von Hawksley - London bestimmt.

3.3.2. Sauerstoff- und Kohlendioxydpartialdruck sowie pH-Wert wurden mit dem Mikroblutgasanalysator (Fa. Gas - Check AVL) bestimmt.

Anzeigeempfindlichkeit: pH-Kanal: $\pm 0,001$ pH
pCO₂-Kanal: $\pm 0,1$ mmHg
p O₂-Kanal: $\pm 0,1$ mmHg

Anzeigegenauigkeit: pH-Kanal: $\pm 0,002$ pH
pCO₂-Kanal: $\pm 0,1$ % des
Meßbereichsendwertes
p O₂-Kanal: $\pm 0,1$ % des
Meßbereichsendwertes

Reproduzierbarkeit: pH-Elektrode: $\pm 0,002$ pH
pCO₂-Elektrode: $\pm 0,3$ mmHg
p O₂-Elektrode: $\pm 0,5$ mmHg

Mischungsgenauigkeit
des Eichgases II : $\pm 0,04$ % des Sollwertes

Von SCHURZ u. REICH (1973) wurde die Gleichwertigkeit des Gas-Check-AVL mit dem Astrup-Mikro-pH-Meßwagen bezüglich der Genauigkeit der pH- und pCO₂-Werte festgestellt.

Die Sauerstoff- und Kohlendioxydpartialdrucke des Beatmungsgases (5 % O₂, 5 % CO₂, 90 % N₂) wurden in Stichproben (n = 7) mit dem Mikroblutgasanalysator bestimmt. pCO₂ schwankte zwischen 30,9 und 36,3 mmHg ($\bar{x}$ = 33,14 mmHg), für pO₂ ergaben sich Werte zwischen 30,8 und 41,5 mmHg ($\bar{x}$ = 36,80 mmHg). Unter Berücksichtigung des Barometerdrucks p_B bei Annahme eines Wasserdampfpartialdrucks von 47 mmHg gemäß der Beziehung

$$pCO_2 = \frac{c_{CO_2} (p_B - 47)}{100}$$

$$\text{bzw. } pO_2 = \frac{c_{O_2} (p_B - 47)}{100}$$

(c = Konzentration) errechneten sich für den Kohlendioxyd- sowie für den Sauerstoffpartialdruck jeweils 33,65 mmHg.

3.3.3. Der Base Excess wurde nach dem Nomogramm (G. THEWS und K. HARNONCOURT) errechnet.

3.3.4. Die Bestimmung der Laktat-, Pyruvat- und Glucose-konzentration erfolgte im enzymatisch-optischen Test (BÜCHER u. Mitarb. 1962; HOHORST 1962) unter Verwendung des Photometers der Fa. Eppendorf. Laktatwerte, deren Extinktion unterhalb der eigenen Nachweisgrenze (siehe RACKWITZ 1974) lagen, blieben in der rechnerischen Auswertung unberücksichtigt.

Laktatbestimmung:

Testansatz:	1,00 ml	Glycinpuffer	pH 9,0
	0,10 ml	neutr. Extrakt	
	0,02 ml	LDH	
Start mit	0,20 ml	NAD	c = 20

Pyruvatbestimmung:

Testansatz:	1,00 ml	TRA-Puffer	0,05 M, pH 7,6
	0,50 ml	neutr. Extrakt	
	0,03 ml	NADH	c = 20
Start mit	0,02 ml	LDH	c = 2

Der Begriff "Konzentration" wurde in dieser Arbeit im Sinne von "Gehalt" verwendet. Die mögliche ungleiche Verteilung von Laktat innerhalb der Bestandteile von Blut und Gewebe blieb unberücksichtigt.

Anzeigengenauigkeit des Photometers (lt. Herstellerangaben):

Mechanische Ungenauigkeit	
(Verschiebesystem, Küvettenlänge,	
Bedienung)	+ 3 m E
elektrische Ungenauigkeit	+ 2 m E
zusammen	+ 5 m E

3.3.5. Herzfrequenz und arterieller Mitteldruck bzw. diastolischer und systolischer Blutdruck wurden mit der Mikrokatheter-Einrichtung nach Grandjean, mit ein-

gebautem Druckwandler (Statham-Druckaufnehmer Pb 23 dB) gemessen. Der durch die Strömung der Infusionsflüssigkeit im "Pulmocath" entstehende Druckabfall, der sich am Elektromanometer mit + 5 bis + 7 mmHg bemerkbar macht, blieb unberücksichtigt.

Druckregistrierung erfolgte mittels Sechsfachschreibgerät der Fa. Hellige, Typ Multiscriptor K 22.

3.4. Statistik

Die Signifikanzprüfungen wurden, sofern nichts anderes angegeben ist, mit dem t-Test unter Verwendung eines Computers (Olivetti-Programma) durchgeführt. Bei Nichtvorliegen einer Normalverteilung wurde der U-Test (einseitig) durchgeführt. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte rechnerisch nach SACHS (1973).

ABKÜRZUNGEN

AMP	Adenosinmonophosphat
B.W.	Bezugswert
E	Extinktion
FG	Feuchtgewicht
LDH	Laktatdehydrogenase
$\frac{L}{P}$	Quotient aus Laktat und Pyruvat
meq/l	Milliäquivalente pro Liter
mM	Millimol pro Liter
NAD	Nikotinamid-Adenin-Dinucleotid
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
R	Ratte Nr.
s	Standardabweichung
t	Zeit (Minuten)
TRA	Triäthanolaminhydrochlorid
$\bar{x}$	Mittelwert

4. E R G E B N I S S E

4.1. Vor- und Kontrollversuche

4.1.1. Vergleich der Konzentrationen von Laktat, Pyruvat und Glucose im arteriellen und venösen Vollblut narkotierter und relaxierter Ratten bei Beatmung mit Zimmerluft

Eine Gruppe von 24 Tieren diente der Übung der korrekten Präparation, der Infusionstechnik sowie der richtigen Dosierung von Atemvolumen und Atemfrequenz. Die Versuchsbedingungen waren entsprechend den verschiedenen Fragestellungen uneinheitlich (Spontanatmung, kontrollierte Beatmung, leichte Hypo- bzw. Hyperventilation, Propranololinfusion in einer Dosis von 4 mg/kg).

Es wurden Blutproben aus dem zentralvenös liegenden und unmittelbar darauf aus dem arteriellen Katheter entnommen. Unter Anwendung des gepaarten t-Testes zeigte sich für Laktat kein signifikanter Unterschied ($n = 73$ Wertepaare), für Pyruvat eine leichte Erhöhung der venösen Werte (im Mittel um 0,043 mM, $p < 0,01$, $n = 72$) und für Glucose deutlich höhere Konzentrationen im arteriellen Vollblut (im Mittel um 1,43 mM, $p < 0,001$, $n = 76$).

4.1.2.

Blutdruck- und Frequenzverhalten bei Entnahme
und Reinfusion einer größeren Blutmenge aus
dem arteriellen und dem venösen Katheter

Der narkotisierten, relaxierten und mit Zimmerluft beatmeten Ratte (R 43) wurden rasch 2,5 ml arterielles Vollblut entnommen. Dabei sank der arterielle Mitteldruck von 90 auf 30 mmHg ab. Die Herzfrequenz blieb im Normbereich. Bei der Reinfusion des entnommenen Blutes 5 Minuten später stieg der arterielle Mitteldruck von 35 auf 150 mmHg an und sank erst nach weiteren 30 Minuten wieder auf 95 mmHg ab. Mit dem Blutdruckanstieg stieg gleichzeitig die Herzfrequenz von 220 auf 330 Schläge pro Minute an und fiel nach weiteren 30 Minuten auf 300 ab.

Einem anderen Tier (R 25) wurden rasch 2,5 ml venöses Vollblut entnommen. Hier zeigte sich ebenfalls ein sofortiger Abfall des arteriellen Mitteldrucks von 120 auf 40 mmHg, der bei Reinfusion nur auf 85 mmHg wieder anstieg und erst nach weiteren 145 Minuten 100 mmHg erreichte. Die Herzfrequenz fiel bei Entnahme von 340 auf 265 und blieb trotz Reinfusion bei diesem Wert.

4.1.3.

Kontrollversuche mit relaxierten Ratten unter Beatmung
mit Zimmerluft

Es wurden 12 relaxierten Kontrolltieren bei Beatmung mit Zimmerluft ab $t = -30$ (min) zu den Zeitpunkten $t = 0$, $t = 10$, $t = 20$, $t = 30$, $t = 40$ arterielle

Blutproben abgenommen. Bei einem weiteren Kollektiv von 24 Tieren wurden die Werte des arteriellen Vollbluts unter Spontanatmung gemessen. Es ergaben sich zwischen den Mittelwerten bei Zimmerluftbeatmung (Tab.1) untereinander wie auch im Vergleich mit den Mittelwerten bei Spontanatmung (Tab.2) keine signifikanten Unterschiede.

4.1.4. Kontrollversuche mit Beobachtung des Hämatokrits (Abb.2)

Bei 11 relaxierten und mit Zimmerluft beatmeten Tieren wurde von jeder Blutprobe der Hämatokrit bestimmt. Bei Tieren, denen noch kein Blut abgenommen worden war, ergab sich ein Mittelwert von 48,42. Der Hämatokrit nach der 3. Abnahme ($\bar{x} = 46,30$) war noch nicht signifikant erniedrigt. Nach der 4. Abnahme ($\bar{x} = 45,10$) war er schwach signifikant ($p < 0,02$), nach der 5. ($\bar{x} = 43,25$, $p < 0,005$), 6. ($\bar{x} = 41,86$, $p < 0,001$) und 7. Abnahme ($\bar{x} = 40,86$, $p < 0,001$) signifikant erniedrigt.

Tabelle 1

	0	10	20	30	40
Laktat	1,06	1,23	1,01	0,703	1,10
(mM)	(0,576)	(0,670)	(0,582)	(0,361)	(0,633)
	n = 13	n = 11	n = 11	n = 7	n = 7
Pyruvat	0,175	0,151	0,162	0,139	0,149
(mM)	(0,0693)	(0,0574)	(0,0490)	(0,0283)	(0,0490)
	n = 12	n = 10	n = 10	n = 7	n = 7
$\frac{L}{F}$	6,72	7,95	5,24	6,38	5,91
	(2,95)	(3,81)	(2,87)	(2,02)	(2,35)
	n = 12	n = 10	n = 10	n = 7	n = 7
Glucose	8,91	9,46	10,22	9,66	10,67
(mM)	(1,75)	(1,31)	(1,67)	(1,36)	(2,79)
	n = 12	n = 11	n = 11	n = 7	n = 7
pO ₂	73,63	73,15	75,10	73,54	70,44
(mmHg)	(8,30)	(7,49)	(8,41)	(6,89)	(11,67)
	n = 13	n = 11	n = 11	n = 7	n = 7
pH	7,40	7,40	7,39	7,40	7,40
	(0,0436)	(0,0412)	(0,0520)	(0,0387)	(0,0436)
	n = 13	n = 11	n = 11	n = 7	n = 7
pCO ₂	41,14	42,07	42,07	39,57	38,79
(mmHg)	(4,87)	(6,36)	(6,36)	(4,93)	(4,12)
	n = 13	n = 11	n = 11	n = 7	n = 7
HCO ₃ ⁻	24,04	24,34	24,11	23,81	23,51
(meq/l)	(2,31)	(1,76)	(2,38)	(1,70)	(1,37)
	n = 13	n = 11	n = 11	n = 7	n = 7
Base	0,0692	0,482	0,382	-0,0143	-0,457
Excess	(3,04)	(2,31)	(2,74)	(2,02)	(1,67)
(meq/l)	n = 13	n = 11	n = 11	n = 7	n = 7

Fortsetzung Tabelle 1

	0	5	10	15	20
art. Mittel- druck (mmHg)	112,88 (17,46) n = 8	113,43 (17,91) n = 7	109,57 (21,48) n = 7	107,14 (24,47) n = 7	102,25 (25,89) n = 8
Herz- frequenz	305,63 (36,49) n = 8	305,00 (35,24) n = 7	305,00 (35,24) n = 7	291,43 (54,52) n = 7	282,50 (43,92) n = 8
	25	30	35	40	45
art. Mittel- druck (mmHg)	109,57 (21,35) n = 7	109,71 (17,95) n = 7	108,83 (19,95) n = 6	106,00 (21,68) n = 6	110,00 (14,49) n = 6
Herz- frequenz	288,57 (42,10) n = 7	287,86 (39,57) n = 7	294,17 (42,48) n = 6	287,50 (39,08) n = 6	288,33 (30,11) n = 6

Tab. 1: Kontrollversuche mit relaxierten und ab t = -30 (min) mit Zimmerluft beatmeten Ratten. Aufgeführt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen (in Klammer) der Laktat-, Pyruvat- und Glucosekonzentration, des Quotienten $\frac{L}{P}$, des Partialdrucks von CO₂ und O₂, des pH-Werts, der Bicarbonatkonzentration und des Base Excess sowie des arteriellen Mitteldrucks und der Herzfrequenz. Die Dezimalstellen sind für statistische Zwecke nicht gerundet.

Tabelle 2

	arteriell	venös
Laktat (mM)	1,95 (1,27), n=16	2,11 (1,49), n=17
Pyruvat (mM)	0,207 (0,0762), n=15	0,210 (0,0959), n=16
$\frac{L}{P}$	9,64 (4,76), n=14	10,37 (7,31), n=16
Glucose (mM)	8,17 (2,30), n=16	7,77 (1,70), n=17
pO ₂ (mmHg)	75,68 (12,65), n=17	53,45 (8,60), n=14
pH	7,42 (0,0447), n=17	7,41 (0,0424), n=14
pCO ₂ (mmHg)	41,05 (4,51), n=17	46,19 (4,38), n=14
HCO ₃ ⁻ (meq/l)	25,47 (3,34), n=17	26,89 (2,85), n=14
Base Excess (meq/l)	1,88 (4,01), n=17	3,57 (3,23), n=14

Tab.2: Mittelwerte, in Klammer Standardabweichungen,
der gemessenen Größen im arteriellen und venösen
Vollblut unter Spontanatmung (Abnahmen erfolgten
ca. 15 min nach Beendigung der Gefäßpräparation).

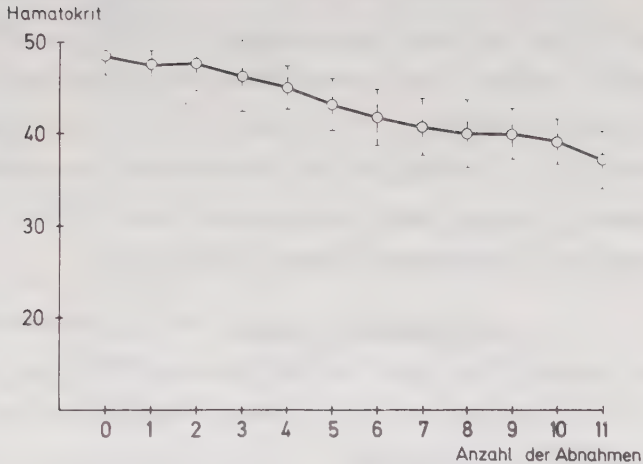


Abb. 2: Abhängigkeit des Hämatokrits von der Anzahl der Abnahmen. Entnahme erfolgte bei einem Kollektiv von 11 Tieren jeweils aus dem arteriellen Katheter. Sofortiger Ersatz des entnommenen Volumens (ca. 0,42 ml) durch physiologische Kochsalzlösung, der 1 ml Heparin (Liquemin^R) pro Liter zugefügt worden war (vgl. 4.1.4.; 6.5.).

4.2. Versuche mit 5 Minuten Hypoxie (ohne Propranolol)
(Abb. 3a-c, Tab. 3)

Vom Zeitpunkt $t=5$ bis zum Zeitpunkt $t=10$ wurden 7 Tiere mit dem Hypoxiegasgemisch (5% O_2 , 5% CO_2 , 90% N_2) beatmet. Die Blutentnahmen erfolgten bei $t=0, 10$ (noch unter Hypoxie), 20, 30 und 40 (min). Im folgenden werden nur die wesentlichen Veränderungen von Laktat, Pyruvat, Glucose sowie der Blutgase beschrieben, Mittelwerte und Standardabweichungen siehe Tab. 3.

Die Laktatkonzentrationen betrugen zum Zeitpunkt $t=0$ 1,24 mM, bei $t=10$ 5,15 mM, bei $t=20$ 3,76 mM, bei $t=30$ 2,12 mM und bei $t=40$ 1,55 mM. Während sie bei $t=10$ gegenüber dem Ausgangswert ($t=0$) hochsignifikant erhöht ($p < 0,001$) und bei $t=20$ noch signifikant erhöht war ($p < 0,01$), lag sie bei $t=40$, d.h. 30 Minuten nach Hypoxiende, wieder im Normbereich. Für die Pyruvatkonzentration (Abb. 3a) ergab sich erst bei $t=20$ ($\bar{x} = 0,311$ mM) ein gegenüber der Konzentration bei $t=0$ ($\bar{x} = 0,182$ mM) hochsignifikanter Anstieg ($p < 0,001$). Dieser Wert fiel bis $t=30$ ($\bar{x} = 0,249$ mM) signifikant ($p < 0,005$) und bis $t=40$ ($\bar{x} = 0,197$) hochsignifikant ab ($p < 0,001$). Der Quotient aus Laktat und Pyruvat war bei $t=10$ ($\bar{x} = 33,08$) gegenüber allen anderen Werten hochsignifikant erhöht ($p < 0,001$). Die Glucosekonzentration (mM) war bei $t=20$ ($\bar{x} = 11,25$) gegenüber $t=0$ ($\bar{x} = 8,82$) schwach signifikant erhöht ($p < 0,02$). Der pH-Mittelwert sank hochsignifikant

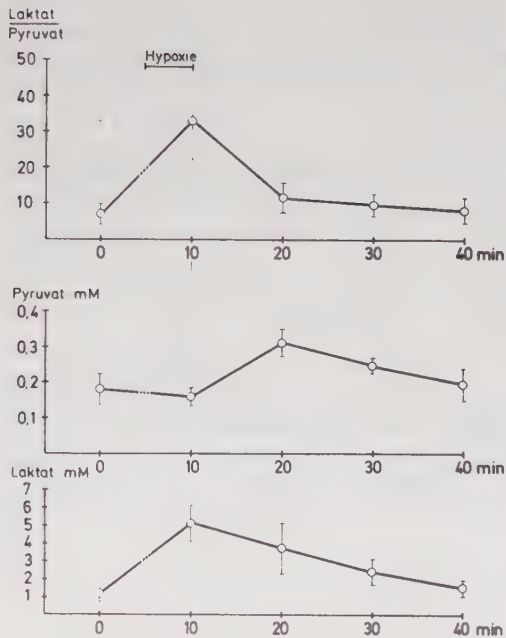


Abb.3a: Beatmung mit 5 % Sauerstoff eines Kollektivs von 7 narkotisierten und relaxierten Ratten von t=5 bis t=10. Dargestellt sind die arteriellen Konzentrationen von Laktat, Pyruvat sowie der Quotient $\frac{L}{P}$ zu den Zeitpunkten t=0, 10, 20, 30, 40 (min). Die Abbildung zeigt ein deutliches Maximum der Laktatkonzentration bei Hypoxieende (vgl.4.2.; 6.1.1.; 6.1.2.).

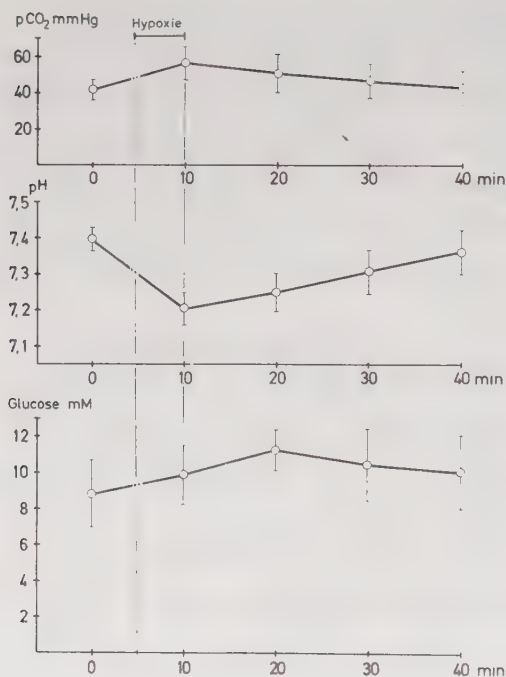


Abb.3b: Beatmung mit 5 % Sauerstoff eines Kollektivs von 7 narkotisierten und relaxierten Ratten von $t=5$ bis $t=10$. Dargestellt sind der Partialdruck von Kohlendioxyd, der pH-Wert sowie die Glucosekonzentration im arteriellen Vollblut zu den Zeitpunkten $t=0, 10, 20, 30, 40$ (min). Die Abbildung zeigt, daß der pH-Wert ein Minimum bei $t=10$ erreicht. Das Maximum der Glucosekonzentration liegt 10 Minuten nach Hypoxieende (vgl. 4.2.; 6.1.4.).

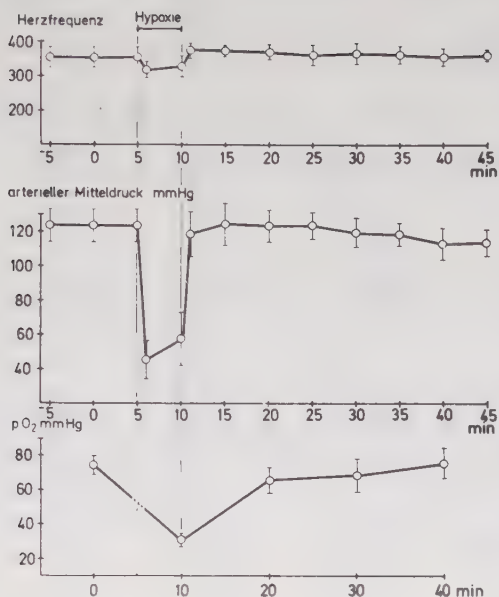


Abb. 3c: Beatmung mit 5 % Sauerstoff eines Kollektivs von 7 narkotisierten und relaxierten Ratten von t=5 bis t=10. Dargestellt sind Herzfrequenz und arterieller Mitteldruck zu den Zeitpunkten t= -5, 0, 5, 6, 10, 11, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 (min) sowie der arterielle Sauerstoffpartialdruck zu den Zeitpunkten t=0, 10, 20, 30, 40 (min). Die Abbildung zeigt, daß sich der arterielle Mitteldruck nach Beendigung der Hypoxie (d.h. unter Zimmerluftbeatmung) wieder im Normbereich befindet (vgl. 4.2.; 6.2.; 6.4.2.).

Tabelle 3

	0	10	20	30	40
Laktat (mM)	1,24 (0,461) n = 7	5,15 (1,08) n = 7	3,76 (1,41) n = 7	2,48 (0,737) n = 7	1,55 (0,48) n = 7
p <	B.W.	0,001	0,01	0,005	n.s.
p <		B.W.	n.s.	0,001	0,001
Pyruvat (mM)	0,182 (0,0447) n = 7	0,162 (0,0245) n = 7	0,311 (0,0387) n = 7	0,249 (0,0224) n = 7	0,197 (0,0447) n = 7
p <	B.W.	n.s.	0,001	0,005	n.s.
p <		B.W.	0,001	0,001	n.s.
L P	7,04 (2,78) n = 7	33,08 (10,87) n = 7	11,89 (4,20) n = 7	9,75 (3,01) n = 7	8,28 (3,55) n = 7
p <	B.W.	0,001	0,05	n.s.	n.s.
p <		B.W.	0,001	0,001	0,001
Glucose (mM)	8,82 (1,89) n = 7	9,88 (1,64) n = 7	11,25 (1,13) n = 7	10,46 (2,02) n = 7	10,08 (2,04) n = 7
p <	B.W.	n.s.	0,02	n.s.	n.s.
p <		B.W.	n.s.	n.s.	n.s.
pO ₂ (mmHg)	74,37 (5,03) n = 7	30,57 (3,09) n = 7	65,96 (7,42) n = 7	68,50 (9,80) n = 7	75,74 (8,98) n = 7
p <	B.W.	0,001	0,05	n.s.	n.s.
p <		B.W.	0,001	0,001	0,001
pH	7,39 (0,0332) n = 7	7,21 (0,0458) n = 7	7,25 (0,0548) n = 7	7,32 (0,0608) n = 7	7,36 (0,0608) n = 7
p <	B.W.	0,001	0,001	0,005	n.s.
p <		B.W.	n.s.	0,005	0,001
pCO ₂ (mmHg)	41,64 (5,39) n = 7	56,01 (9,26) n = 7	50,44 (10,42) n = 7	46,40 (9,60) n = 7	42,77 (9,13) n = 7
p <	B.W.	0,005	n.s.	n.s.	n.s.
p <		B.W.	n.s.	n.s.	0,01
HCO ₃ ⁻ (meq/l)	24,09 (2,73) n = 7	19,10 (2,57) n = 7	19,57 (2,78) n = 7	21,54 (3,07) n = 7	22,73 (3,14) n = 7
p <	B.W.	0,005	0,005	n.s.	n.s.
p <		B.W.	n.s.	n.s.	0,05
Base Excess (meq/l)	0,157 (3,38) n = 7	-6,19 (3,50) n = 7	-5,59 (3,71) n = 7	-3,01 (3,96) n = 7	-1,47 (4,02) n = 7
p <	B.W.	0,005	0,005	n.s.	n.s.
p <		B.W.	n.s.	n.s.	n.s.

Fortsetzung Tabelle 3

	0	5	6	10	11	15
art.M.- Druck (mmHg) n = 7 p < B.W. p < B.W.	123,57 (9,88) n = 7 B.W.	123,57 (0,88) n = 7 n.s.	45,71 (10,97) n = 7 0,001	57,86 (15,51) n = 7 0,001 B.W.	118,86 (13,01) n = 7 n.s. 0,001	124,29 (12,05) n = 7 n.s. 0,001
Herz- fre- quenz p < B.W. p < B.W.	355,71 (28,49) n = 7 B.W.	355,71 (28,49) n = 7 n.s.	319,29 (23,35) n = 7 0,025	330,00 (30,14) n = 7 n.s. B.W.	377,86 (18,90) n = 7 n.s. 0,005	375,00 (14,43) n = 7 n.s. 0,01
	20	25	30	35	40	45
art.M.- Druck (mmHg) n = 7 p < (B.W.:t=0)n.s. p < (B.W.:t=10)0,001	123,43 (0,07) n = 7 n.s.	123,57 (7,89) n = 7 n.s.	119,57 (8,54) n = 7 n.s.	118,29 (6,63) n = 7 n.s.	113,00 (9,20) n = 7 n.s.	113,60 (7,89) n = 7 n.s.
Herz- fre- quenz (mmHg) p < (B.W.:t=0)n.s. p < (B.W.:t=10)0,02	371,00 (23,74) n = 7 n.s.	364,29 (29,92) n = 7 n.s.	366,71 (31,66) n = 7 0,05	363,14 (25,45) n = 7 0,05	356,00 (24,12) n = 7 n.s.	360,40 (15,44) n = 7 0,05

Tabelle 3: Mittelwerte, Standardabweichungen (in Klammern) und statistische Auswertung der Laktat-, Pyruvat- und Glucosekonzentration, des Quotienten $\frac{L}{P}$, des Partialdrucks von CO₂ und O₂, des pH-Werts, der Bicarbonatkonzentration und des Base Excess sowie des arteriellen Mitteldrucks und der Herzfrequenz eines Kollektivs von Ratten bei Beatmung mit 5 % O₂ von t = 5 bis t = 10 (min) und anschließender Beatmung mit Zimmerluft. Der Bezugswert B.W. stellt den Mittelwert dar, demgegenüber in der jeweiligen Zeile die Irrtumswahrscheinlichkeit p geprüft wurde (n.s. = nicht signifikant). Die Dezimalstellen sind für statistische Zwecke nicht gerundet.

von 7,39 bei $t = 0$ auf 7,21 bei $t = 10$ ab und war bei $t = 20$ mit 7,25 noch hochsignifikant erniedrigt ($p < 0,001$). Bei $t = 40$ war er wieder auf 7,36 angestiegen. Er korrelierte mit der Laktatkonzentration bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,72$ ($n = 34$ Wertepaare).

Der Sauerstoffpartialdruck pO_2 (mmHg) war bei $t = 10$ ($\bar{x} = 30,57$) gegenüber allen anderen Zeitpunkten hochsignifikant erniedrigt ($p < 0,001$), während der Partialdruck des Kohlendioxids (mmHg) bei $t = 10$ mit im Mittel 56,01 mmHg signifikant angestiegen ($p < 0,005$), jedoch erst bei $t = 40$ wieder schwach signifikant abgefallen war ($p < 0,02$). Bicarbonatkonzentration (meq/l) und Base Excess waren bei $t = 10$ im Mittel signifikant abgesunken ($p < 0,005$).

Unter 5 % O_2 -Beatmung fiel der arterielle Mittel-
druck innerhalb 30 Sekunden hochsignifikant von im Mittel 111,93 mmHg auf 42,13 mmHg ab ($p < 0,001$) und stieg bei Hypoxieende ebenso rasch wieder von 57,86 mmHg auf 118,86 mmHg an ($p < 0,001$). Die Herzfrequenz verhielt sich bei Hypoxieende ähnlich. Sie stieg im Mittel von 330,00 auf 377,86 an ($p < 0,005$). Bei den Kreislaufveränderungen unter Hypoxie fielen einzelne oder salvenartige langsamere Herzaktionen auf, denen möglicherweise Extrasystolen zugrunde lagen (Abb.4b, 10).

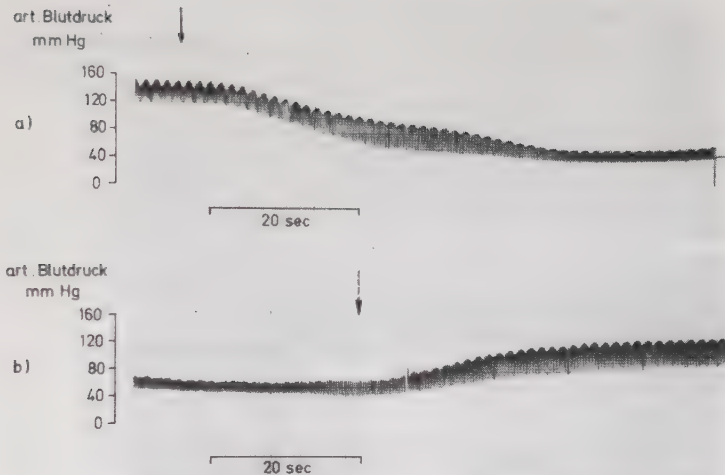


Abb.4 a,b: Direktregistrierung des arteriellen Blutdrucks bei Umstellung von Zimmerluftbeatmung auf 5 % Sauerstoffbeatmung (a, oben, Pfeil) sowie bei Wiederherstellung der kontrollierten Zimmerluftbeatmung (b, unten, Pfeil) nach 5-minütiger 5 % O_2 -Beatmung des Versuchstieres R 82 (vgl.4.2.; 6.2.). Die periodischen Schwankungen des Blutdrucks sind beatmungsbedingt.

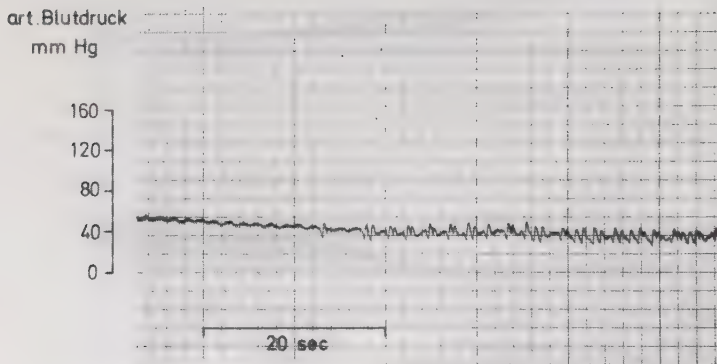


Abb.4c: Direktregistrierung des arteriellen Blutdrucks (R 57) bei Ende 5-minütiger 5 % O₂-Beatmung (nach vorheriger Sympathikolyse mit 1 mg Propranolol/kg). Die Abbildung zeigt die unter länger-dauernder Hypoxie häufig beobachteten arrhythmischen Herzaktionen (vgl. 6.2.) mit den sich daraus ergebenden Blutdruckschwankungen.

art. Blutdruck
mm Hg

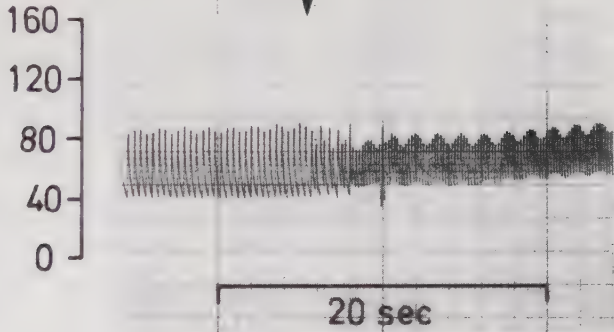


Abb.5: Direktregistrierung des arteriellen Blutdrucks (R 81) bei Wiederbeginn mit Zimmerluftbeatmung (Pfeil) nach 10-minütiger 5 % O₂-Beatmung. Die Abbildung zeigt den Übergang von Bradykardie in den Normalrhythmus (vgl.4.2.; 6.2.) innerhalb weniger Sekunden.

Tabelle 4

	0	10	20	30	40
Laktat (mM)	2,19 (1,38) n = 8	11,43 (3,48) n = 8	6,04 (2,01) n = 5	4,54 (2,85) n = 5	3,88 (3,39) n = 5
p <	B.W.	0,001	0,005	n.s.	n.s.
p <		B.W.	0,005	0,005	0,005
Pyruvat (mM)	0,211 (0,0424) n = 8	0,189 (0,0648) n = 8	0,331 (0,0762) n = 5	0,270 (0,0346) n = 5	0,248 (0,0762) n = 5
p <	B.W.	n.s.	0,005	0,025	n.s.
p <		B.W.	0,005	0,02	n.s.
Li P	10,06 (5,01) n = 8	63,85 (22,44) n = 8	18,54 (6,50) n = 5	17,16 (11,60) n = 5	13,62 (8,44) n = 5
p <	B.W.	0,001	0,01	n.s.	n.s.
p <		B.W.	0,001	0,001	0,001
Glucose (mM)	7,32 (1,15) n = 7	11,63 (3,54) n = 7	12,73 (0,775) n = 4	13,09 (2,17) n = 4	14,39 (3,96) n = 4
p <	B.W.	0,01	0,005	0,001	0,01
pO ₂ (mmHg)	66,64 (16,19) n = 8	32,28 (5,03) n = 5	58,46 (14,26) n = 5	59,08 (14,97) n = 5	60,24 (16,37) n = 5
p <	B.W.	0,001	n.s.	n.s.	n.s.
p <		B.W.	0,005	0,01	0,01
pH	7,36 (0,0510) n = 8	7,08 (0,123) n = 8	7,16 (0,0922) n = 5	7,20 (0,0721) n = 5	7,22 (0,0748) n = 5
p <	B.W.	0,001	0,001	0,005	0,005
p <		B.W.	n.s.	0,05	0,025
pCO ₂ (mmHg)	44,96 (7,04) n = 8	68,93 (13,26) n = 8	56,40 (12,53) n = 5	55,86 (12,57) n = 5	53,14 (12,86) n = 5
p <	B.W.	0,001	n.s.	n.s.	n.s.
HCO ₃ ⁻ (meq/l)	23,59 (2,37) n = 8	16,40 (3,67) n = 8	17,20 (3,45) n = 5	18,76 (2,07) n = 5	18,82 (2,18) n = 5
p <	B.W.	0,001	0,005	0,005	0,005
Base Excess (meq/l)	-0,413 (2,96) n = 8	-9,76 (4,69) n = 8	-8,74 (4,69) n = 5	-6,58 (2,81) n = 5	-6,56 (3,00) n = 5
p <	B.W.	0,001	0,01	0,005	0,005

Fortsetzung Tabelle 4

	0	1	5	10	11	15
art.M.- Druck (mmHg)	101,75 (13,69)	40,88 (7,50)	41,50 (8,42)	41,71 (5,96)	83,00 (21,68)	100,00 (14,58)
p<	n = 8	n = 8	n = 8	n = 7	n = 5	n = 5
p<	B.W.	0,001	0,001	0,001	n.s.	n.s.
		n.s.	n.s.	B.W.	0,005	0,001
Herz- fre- quenz	325,63 (26,92)	307,14 (46,08)	299,29 (39,42)	287,50 (49,98)	387,00 (62,01)	390,00 (49,50)
p<	n = 8	n = 7	n = 7	n = 6	n = 5	n = 5
p<	B.W.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,025
		n.s.	n.s.	B.W.	0,02	0,01
	20	25	30	35	40	45
art.M.- Druck (mmHg)	106,00 (8,94)	107,00 (13,51)	101,00 (21,04)	91,00 (12,45)	90,00 (9,35)	92,50 (3,54)
p<	n = 5	n = 5	n = 5	n = 5	n = 5	n = 2
p<	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	(B.W.:t=10)
Herz- fre- quenz	392,00 (50,20)	377,00 (60,79)	375,00 (59,79)	361,00 (70,57)	354,00 (75,03)	355,00 (134,35)
p<	n = 5	n = 5	n = 5	n = 5	n = 5	n = 2
p<	0,025	0,20	0,20	(B.W.:t=0)n.s.	n.s.	n.s.
p<	0,01	0,05	0,05	(B.W.:t=10)n.s.	n.s.	n.s.

Tab.4: Verhalten eines Kollektivs von relaxierten und narkotisierten Ratten bei Beatmung mit 5 % O₂ von t = 0 bis t = 10 (min) und anschließender Beatmung mit Zimmerluft. Aufgeführt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen (in Klammer) und die statistische Auswertung. Der Bezugswert (B.W.) stellt den Mittelwert dar, demgegenüber in der jeweiligen Zeile die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) geprüft wurde (n.s. = nicht signifikant). Dabei ist jeweils die Prüfung gegenüber dem 0-Wert angegeben, zusätzliche weitere Bezugswerte sind nur aufgenommen, soweit sich signifikante Unterschiede ergeben.

4.3. Versuche mit 10 Minuten Hypoxie (Tab.4)

8 Tiere wurden von $t = 0$ bis $t = 10$ mit dem 5 % O_2 enthaltenden Gasgemisch beatmet. 5 Tiere überlebten, 3 kamen ad exitum.

Die Laktatkonzentration (mM) war bei Hypoxieende ($t=10$) mit im Mittel 11,43 mM gegenüber $t=0$ ($\bar{x} = 2,19$) hochsignifikant erhöht ($p < 0,001$) und von $t=20$ bis $t=40$ wieder signifikant abgefallen ($p < 0,005$). Die Pyruvatkonzentration (mM) betrug bei $t=20$ durchschnittlich 0,331 mM und war damit gegenüber $t=0$ ($\bar{x} = 0,211$) und gegenüber $t=10$ ($\bar{x} = 0,189$) signifikant erhöht ($p < 0,005$). Der Quotient aus Laktat und Pyruvat stieg bei $t=10$ von 10,06 ($t=0$) im Mittel auf 63,85 an und war damit verglichen mit allen anderen Abnahmen hochsignifikant erhöht ($p < 0,001$). Die mittlere Glucosekonzentration (mM) ($t=0: \bar{x} = 7,32$) war bei sämtlichen Blutproben nach der Hypoxiebeatmung signifikant ($p < 0,01$) bis hochsignifikant ($p < 0,001$) erhöht mit einem Maximum von 14,39 mM bei $t=40$. Der pH-Mittelwert ($t=0: \bar{x} = 7,36$) war bei $t=10$ ($\bar{x} = 7,08$) und $t = 20$ ($\bar{x} = 7,16$) hochsignifikant erniedrigt ($p < 0,001$) und blieb im Gegensatz zu den Versuchen mit 5 Minuten Hypoxie auch bei $t=30$ ($\bar{x} = 7,20$) und $t=40$ ($\bar{x} = 7,22$) signifikant erniedrigt ($p < 0,005$).

Die Veränderungen der Blutgaspartialdrucke pO_2 und pCO_2 entsprachen denen der Versuche mit 5 Minuten Hypoxie. Bicarbonatkonzentration ($t=0$: $\bar{x} = 23,59$ meq/l) und Base Excess ($t=0$: $\bar{x} = -0,413$ meq/l) waren bei allen Abnahmen nach der Sauerstoffmangelbeatmung im Mittel signifikant bis hochsignifikant erniedrigt. Bei $t=10$ war die Bicarbonatkonzentration auf $16,40$ meq/l, der Base Excess auf $-0,76$ meq/l im Mittel abgesunken ($p < 0,001$). Der Korrelationskoeffizient für die Korrelation zwischen dem pH-Wert und der Laktatkonzentration betrug $r = 0,84$ ($n=31$ Wertepaare), bei Korrelation der Summe Laktat + Pyruvat mit der Bicarbonatkonzentration betrug der Korrelationskoeffizient $r = -0,68$ ($n=30$ Wertepaare).

Der arterielle Mitteldruck ($t=0$: $\bar{x} = 101,75$ mmHg) blieb für die Dauer der Hypoxie hochsignifikant erniedrigt ($p < 0,001$). Er betrug bei $t=10$ $41,71$ mmHg und stieg bei Zimmerluftbeatmung wieder auf durchschnittlich 83 mmHg an ($p < 0,005$). Die Herzfrequenz ($t=0$: $\bar{x} = 325,63$) war bei $t = 15$ mit $\bar{x} = 390,00$ und $t=20$ mit $\bar{x} = 392,00$ gegenüber der Herzfrequenz bei Hypoxieende mit $\bar{x} = 287,50$ signifikant erhöht ($p < 0,01$). Bei $t=25$ und $t=30$ war sie wieder auf $\bar{x} = 377,00$ bzw. $\bar{x} = 375,00$ abgefallen, blieb jedoch gegenüber $t=0$ leicht erhöht ($p < 0,05$).

4.4. Beziehung zwischen Laktat und pH-Wert sowie
zwischen der Summe aus Laktat und Pyruvat und
dem Base Excess in den Versuchen mit 5 und 10
Minuten Hypoxie

Bei den Versuchsserien mit 5 und mit 10 Minuten Hypoxie (4.2. u. 4.3.) findet man zwischen der Laktatkonzentration und dem dazugehörigen pH-Wert eine relativ enge Korrelation ($r = 0,80$, 64 Wertepaare, Abb.11). Die Summe aus der Laktat- und der Pyruvatkonzentration korreliert so mit dem Base Excess ($r = -0,64$), daß der Schnittpunkt der Regressionsgerade mit der Base Excess-Achse bei $-0,717$ meq/l liegt. Für (L + P) - Werte von beispielsweise 4, 8 und 12 mM errechnen sich so Base Excess-Werte von 4,38, 8,05 und 11,71 meq/l (Abb.6).

Es wird darauf hingewiesen, daß die aus den Hypoxieversuchen gewonnenen Korrelationen streng genommen Inhomogenitätskorrelationen darstellen und somit keine Kausalität zwischen den jeweiligen Variablen beweisen. Die Regressionsgeraden zeigen jedoch, mit welchen Werten der einen Variablen bei Kenntnis der anderen Variablen unter den gegebenen Versuchsbedingungen gerechnet werden muß.

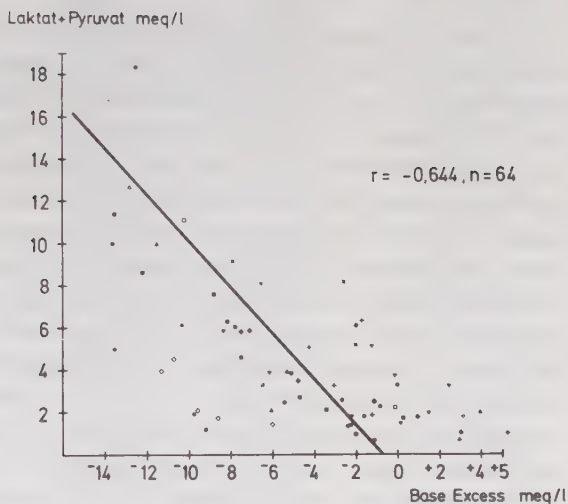


Abb.6: Korrelation zwischen der Summe Laktat + Pyruvat und dem Base Excess aus den Versuchen mit 5 und 10 Minuten 5 % O_2 -Beatmung (ohne Sympathikolyse mit Propranolol). Die Abbildung zeigt die gute Übereinstimmung der absoluten Werte von Laktat + Pyruvat und Base Excess (vgl. 4.4.; 6.3.2.).

4.5. Einzelversuch zur Ermittlung der Laktatkonzentration bei Herzstillstand unter 5 % O₂-Beatmung mit erfolgreicher Herzmassage unter Zimmerluftbeatmung

Das Versuchstier R 80 hatte vor Hypoxiebeginn einen arteriellen Mitteldruck von 118 mmHg und eine Herzfrequenz von 335. Unter Hypoxie fiel innerhalb von 40 Sekunden der arterielle Mitteldruck auf 45 mmHg, die Herzfrequenz auf 250 ab. Der kontinuierliche Abfall des arteriellen Mitteldrucks war von 2 Extrasystolen begleitet. Nach 3 Minuten stieg der arterielle Mitteldruck wieder auf 56 mmHg bei einer Herzfrequenz von 270 an. Die Druckamplitude unter Hypoxie war, sofern Normalrhythmus vorlag, wie bei allen Hypoxieversuchen kleiner als unter Zimmerluftbeatmung. Nach weiteren 2 Minuten Hypoxie fiel der arterielle Mitteldruck wieder auf 40 mmHg und die Herzfrequenz auf 255 ab. Die Druckamplitude betrug hier nur noch 15 mmHg im Gegensatz zu 35 - 40 mmHg vor Hypoxiebeginn. Nach insgesamt 8 Minuten Hypoxie stieg der arterielle Mitteldruck noch einmal auf 85 mmHg (102/70) bei praktisch gleichbleibender Herzfrequenz an, um nach weiteren 3 Minuten endgültig auf 25 mmHg bei vereinzelter, kaum noch wahrnehmbaren Herzaktionen abzusinken.

Jetzt wurde wieder mit Zimmerluft beatmet und gleichzeitig eine externe Herzmassage durchgeführt. Nach 4 Minuten trat in den Pausen zwischen den Massagen ein Eigenrhythmus von wenigen Schlägen auf, deren anfängliche Amplitude von 65 mmHg rasch auf 0 absank. Die Frequenz betrug 45. Dieser Rhythmus ging nach weiteren 5 Minuten in Bradykardie mit vergrößerter Druckamplitude und nahe dem diastolischen Druck liegenden arteriellen Mitteldruck über und kehrte 1 Minute später in den Normalrhythmus zurück. Eine Blutprobe ergab eine Laktatkonzentration von 14,01 mM und eine Glucosekonzentration von 1,01 mM.

art. Blutdruck

mm Hg

160
120
80
40
0



20 sec

Abb. 7: Direktregistrierung des arteriellen Blutdrucks (R 80) 9 Minuten nach 10-minütiger Hypoxie. Die Abbildung zeigt die Normalisierung des Rhythmus nach Herzstillstand bei Hypoxie und nachfolgender externer Herzmassage unter gleichzeitiger Umstellung auf Beatmung mit Zimmerluft (vgl. 4.5.).

tration von 11,75 mM. Bei keinem anderen Tier, das überlebte, wurde eine höhere Laktatkonzentration beobachtet. Nach 4 Minuten Normalrhythmus ($p_m=55$ mmHg, $p_{\text{syst}}/\text{diast}=80/40$ mmHg, Herzfrequenz = 240) trat wieder Bradykardie auf ($p_m=42$ mmHg, $p_{\text{syst}}/\text{diast}=85/35$ mmHg, Herzfrequenz = 135). Sie ging nach weiteren 13 Minuten endgültig in den Normalrhythmus über mit einem arteriellen Mitteldruck von 85 mmHg, einem systolisch-diastolischen Druck von 100/75 und einer Herzfrequenz von 290 (Abb.7).

Die Laktatkonzentration war 3 Minuten später auf 10,04 mM, die Glucosekonzentration auf 8,62 mM abgesunken. Weitere Blutproben wurden nicht abgenommen. Arterieller Blutdruck und Herzfrequenz blieben bis zum Versuchsabbruch konstant.

4.6. Versuche mit β -Rezeptorenblockern bei Zimmerluftbeatmung

4.6.1. Infusion von 1 mg Propranolol/kg (Tab.5)

Im folgenden werden nur die wesentlichen Veränderungen beschrieben, Mittelwerte und Standardabweichungen siehe Tab.5. Nach Infusion von 1 mg Propranolol/kg innerhalb ca. 30 sec (4 Tiere) bei $t=0$ fiel die Laktatkonzentration von $t=10$ bis $t=40$ ab, jedoch nicht signifikant. Die Pyruvatkonzentration war 30 min nach Hypoxieende mit 0,122 mM gegenüber dem Ausgangswert ($\bar{x} = 0,205$ mM) signifikant abgefallen ($p < 0,01$), die mittlere Glucosekonzentration stieg leicht an (n.s.).

Der arterielle Mitteldruck sank innerhalb der ersten Minute nach Propranololinfusion bei einem Kollektiv von 13 Tieren von im Mittel 113,54 mmHg auf 76,92 mmHg, d.h. auf 65,38 % ab ($p < 0,001$; Abb.8a). Bei sämtlichen Messungen von $t=5$ bis $t=45$ war er gegenüber $t=1$ wieder signifikant erhöht ($p < 0,005$) und erreichte mit Werten zwischen $\bar{x} = 115,25$ mmHg und $\bar{x} = 125,50$ mmHg wieder nahezu den Ausgangswert. Die Herzfrequenz fiel unter Propranololinfusion von $\bar{x} = 338,85$ innerhalb 5 Minuten auf ein Minimum von $\bar{x} = 265,92$ ab ($p < 0,001$).

4.6.2. Infusion von 4 mg Propranolol/kg (Tab.6)

Nach Gabe von 4 mg Propranolol/kg (6 Tiere) bei $t=0$ war die Laktatkonzentration von $t=10$ bis $t=40$ erniedrigt (n.s.). Die Pyruvatkonzentration erreichte ähnlich wie nach 1 mg Propranolol/kg (s.o.) bei $t=40$ den niedrigsten Wert (n.s.), die Glucosekonzentration stieg von $t=0$ ($\bar{x} = 8,84$ mM) bis $t=40$ ($\bar{x} = 11,45$ mM) kontinuierlich, jedoch nicht signifikant an.

Der mittlere arterielle Mitteldruck verringerte sich bei einem Kollektiv von 8 Tieren von 118,25 mmHg signifikant ($p < 0,005$) auf 65,38 mmHg = 54,94 % (Abb.8b,14)

Tabelle 5

- 49 -

	0	10	20	30	40	
Laktat (mM) p<	1,43 (0,721) B.W.	0,925 (0,232) n.s. B.W.	0,821 (0,777) n.s. n.s.	0,388 (0,0775) n.s. 0,05	0,266 (0,0825) n.s. 0,02	
Pyruvat (mM) p< p<	0,205 (0,0316) B.W.	0,175 (0,0458) n.s. B.W.	0,160 (0,0387) n.s. n.s.	0,138 (0,0412) 0,05 n.s.	0,122 (0,0300) 0,01 n.s.	
$\frac{L}{F}$	6,72 (2,55)	4,99 (1,10)	4,74 (4,89)	2,31 (0,071)	1,86 (0,559)	
Glucose (mM) p<	8,38 (1,53) B.W.	8,62 (1,33) n.s.	8,91 (1,21) n.s.	9,15 (1,19) n.s.	10,16 (1,01) n.s.	
pO ₂ (mmHg) p<	67,25 (1,82) B.W.	68,58 (1,38) n.s.	70,43 (3,96) n.s.	68,90 (4,95) n.s.	70,65 (5,35) n.s.	
pH p<	7,41 (0,0283) B.W.	7,42 (0,0224) n.s.	7,42 (0,0200) n.s.	7,42 (0,0283) n.s.	7,42 (0,0300) n.s.	
pCO ₂ (mmHg) p<	42,10 (4,49) B.W.	41,23 (3,53) n.s.	41,33 (3,73) n.s.	41,30 (5,83) n.s.	40,30 (4,75) n.s.	
HCO ₃ ⁻ (meq/l) p<	25,15 (2,00) B.W.	25,23 (1,77) n.s.	25,25 (1,01) n.s.	25,38 (1,33) n.s.	25,23 (0,591) n.s.	
Base Excess (meq/l) p<	1,55 (2,48) B.W.	1,78 (2,14) n.s.	1,68 (1,30) n.s.	1,83 (1,70) n.s.	1,75 (0,794) n.s.	
	0	1	5	10	15	20
art.M.- Druck (mmHg) p< p<	126,50 (2,38) B.W.	83,75 (4,79) 0,001 B.W.	115,25 (8,77) 0,05 0,001	121,25 (11,09) n.s. 0,001	120,00 (13,54) n.s. 0,005	120,00 (13,54) n.s. 0,001
Herz- fre- quenz p<	328,75 (67,99) B.W.	258,75 (41,31) n.s.	272,50 (59,65) n.s.	276,25 (59,07) n.s.	262,50 (57,81) n.s.	266,25 (58,79) n.s.

Fortsetzung Tabelle 5

	25	30	35	40	45
art.M.- Druck (mmHg)	125,50 (11,15)	121,25 (11,81)	119,50 (9,88)	118,75 (11,35)	117,00 (9,27)
p<(B.W.:t=0)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p<(B.W.:t=1)	0,001	0,005	0,001	0,005	0,001
Herz- fre- quenz	261,25 (53,29)	257,50 (54,84)	257,50 (51,23)	257,50 (52,68)	256,25 (54,37)
p<(B.W.:t=0)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab.: 5: Verhalten eines Kollektivs von 4relaxierten und narko-
tisierten Ratten bei Infusion von 1 mg Propranolol/kg
zum Zeitpunkt t = 0 und Beatmung mit Zimmerluft. Aufge-
führt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen (in Klam-
mer) und die statistische Auswertung. Der Bezugswert (B.W.)
stellt den Mittelwert dar, demgegenüber in der jeweiligen
Zeile die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) geprüft wurde
(n.s. = nicht signifikant). Die Dezimalstellen sind für
statistische Zwecke nicht gerundet.

Tabelle 6

- 51 -

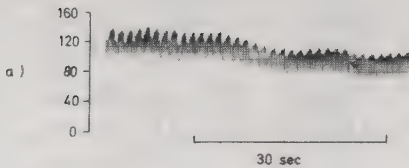
	0	10	20	30	40
Laktat	1,09	0,734	0,815	0,757	1,38
(mM)	(0,509)	(0,281)	(0,606)	(0,439)	(0,198)
	n = 6	n = 6	n = 5	n = 5	n = 4
Pyruvat	0,108	0,0927	0,107	0,115	0,0884
(mM)	(0,0400)	(0,0671)	(0,0265)	(0,0374)	(0,0608)
	n = 6	n = 6	n = 5	n = 5	n = 4
$\frac{L}{P}$	11,18	6,02	8,60	7,34	8,99
	(5,74)	(3,14)	(6,76)	(6,32)	(--)
	n = 6	n = 5	n = 5	n = 5	n = 3
Glucose	8,84	9,30	10,29	10,46	11,45
(mM)	(1,83)	(2,13)	(1,97)	(1,84)	(2,30)
	n = 6	n = 6	n = 5	n = 5	n = 4
pO ₂	72,14	68,53	72,68	70,75	76,48
(mmHg)	(10,51)	13,37)	(14,12)	(19,82)	(14,46)
	n = 5	n = 6	n = 5	n = 4	n = 4
pH	7,44	7,42	7,43	7,40	7,41
	(0,0387)	(0,0332)	(0,0995)	(0,0843)	(0,0100)
	n = 6	n = 6	n = 5	n = 5	n = 4
pCO ₂	39,63	42,20	40,98	41,43	39,98
(mmHg)	(2,83)	(2,52)	(2,32)	(1,48)	(1,47)
	n = 6	n = 6	n = 5	n = 4	n = 4
HCO ₃ ⁻	26,32	25,92	26,42	25,26	24,75
(meq/l)	(2,53)	(1,68)	(5,70)	(4,69)	(5,09)
	n = 6	n = 6	n = 5	n = 5	n = 4
Base	2,88	2,47	2,76	1,60	1,05
Excess	(2,84)	(1,92)	(6,53)	(5,61)	(6,56)
(meq/l)	n = 6	n = 6	n = 5	n = 5	n = 4

Fortsetzung Tabelle 6

	0	1	5	10	15	20
art.M.- Druck	135,20 (8,25)	78,00 (25,15)	107,80 (26,58)	114,20 (13,83)	105,50 (11,88)	111,50 (22,71)
(mmHg)	n = 5	n = 5	n = 5	n = 5	n = 4	n = 4
p<	B.W.	0,005	n.s.	0,02	0,005	n.s.
p<		B.W.	n.s.	0,025	n.s.	n.s.
Herz- fre- quenz	348,00 (50,07)	235,00 (61,94)	202,00 (34,38)	207,00 (22,24)	215,00 (33,91)	217,50 (36,63)
	n = 5	n = 5	n = 5	n = 5	n = 4	n = 4
p<	B.W.	0,025	0,005	0,005	0,01	0,01
	25	30	35	40	45	
art.M.- Druck	109,67 (17,04)	110,00 (13,23)	104,00 (7,94)	100,00 (11,14)	84,75 (10,05)	
(mmHg)	n = 3	n = 3	n = 3	n = 3	n = 4	
p<	0,025	0,05	0,005	0,005	0,001	
(B.W.:t=0)						
Herz- fre- quenz	203,33 (28,43)	203,33 (28,43)	201,67 (25,66)	205,00 (26,46)	206,25 (22,87)	
	n = 3	n = 3	n = 3	n = 3	n = 4	
p<	0,025	0,025	0,025	0,025	0,01	
(B.W.:t=0)						

Tab.6: Verhalten eines Kollektivs von relaxierten und narkotisierten Ratten bei Infusion von 4 mg Propranolol/kg zum Zeitpunkt t = 0 und Beatmung mit Zimmerluft. Aufgeführt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen (in Klammer) und die statistische Auswertung. Der Bezugswert (B.W.) stellt den Mittelwert dar, demgegenüber in der jeweiligen Zeile die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) geprüft wurde (n.s. = nicht signifikant). Die Dezimalstellen sind für statistische Zwecke nicht gerundet.

art Blutdruck
mm Hg



art Blutdruck
mm Hg

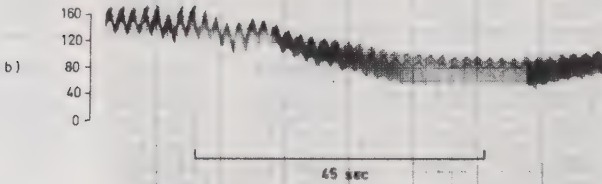


Abb.8: Direktregistrierung des arteriellen Blutdrucks a) bei langsamer (ca. 30 sec) Infusion von 1 mg Propranolol/kg (R 59 obere Kurve) b) bei langsamer (ca. 45 sec) Infusion von 4 mg Propranolol/kg (R 23 untere Kurve; vgl. 4.6.1.; 4.6.2.; 6.3.3.).

stieg jedoch nicht wieder signifikant an. Die Herzfrequenz fiel im Mittel von 343,13 hochsignifikant auf 212,50 = 62,57 % ab ($p < 0,001$) und blieb für die gesamte Versuchszeit signifikant bis hochsignifikant erniedrigt.

4.6.3. Einzelversuche mit extrem hohen Dosen Propranolol

Nachdem selbst bei der nach FLECKENSTEIN (1968) myokardschädigenden Dosis von 4 mg Propranolol/kg kein Laktatanstieg gefunden werden konnte, wurde einem Tier (R 79) im Anschluß an einen Versuch mit 1 mg/kg in Abständen von 5 Minuten weitere 23 mal je 1 mg Propranolol/kg infundiert. Auch nach dieser extrem hohen Dosis war die Laktatkonzentration nur auf 3,39 mM angestiegen.

Der arterielle Mitteldruck fiel bei jeder Infusion deutlich ab, bei der 11. Infusion von 131 mmHg auf 70 mmHg, stieg jedoch jeweils sofort wieder an, während die Herzfrequenz, die bei der ersten Infusion von 300 auf 235 und bei der 2. Infusion von 240 auf 225 sank, bei den folgenden Infusionen nie um mehr als 15 Schläge pro Minute sank und 195 nicht unterschritt. Vor der letzten Infusion betrug der arterielle Mitteldruck 74 mmHg und die Herzfrequenz 215.

4.7. Versuche mit Hypoxie nach vorheriger Infusion
von β -Rezeptorenblockern

4.7.1. Hypoxie nach 4 mg Propranolol/kg

3 Tiere wurden orientierend nach Infusion von 4 mg Propranolol/kg bei $t=0$ ab $t=5$ mit 5% Sauerstoff beatmet. Die Ratten kamen jeweils bei $t=7$, $t=8$ und $t=9$ ad exitum. Die Blutentnahmen erfolgten am toten Tier.

Die Laktatkonzentration (mM) ($\bar{x} = 10,95$) war hochsignifikant erhöht, der pH-Wert ($\bar{x} = 6,99$), der pO_2 ($\bar{x} = 21,03$), die Bicarbonatkonzentration ($\bar{x} = 14,77$ meq/l) und der Base Excess ($\bar{x} = -11,93$ meq/l) waren hochsignifikant erniedrigt ($p < 0,001$). Die Glucosekonzentration stieg von im Mittel 10,24 mM auf 19,68 mM an (n.s.).

4.7.2. Hypoxie nach 1 mg Propranolol/kg (Abb.9, Tab.7)

9 Tiere wurden nach Infusion von 1 mg Propranolol/kg bei $t=0$ von $t=5$ bis $t=10$ mit dem 5% Sauerstoff enthaltenden Gasgemisch beatmet. 7 Tiere überlebten, die Ratten R 55 und R 72, bei denen bei Hypoxieende Arrhythmien auftraten, kamen ad exitum.

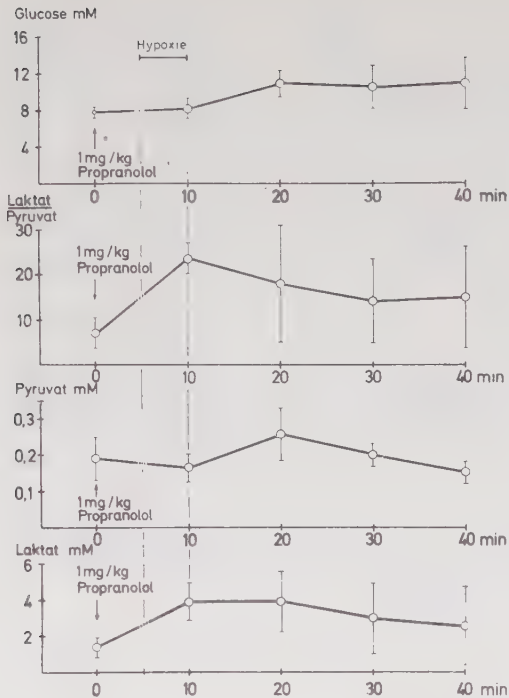


Abb.9a: Beatmung mit 5 % Sauerstoff eines Kollektivs von 9 narkotisierten und relaxierten Ratten von t=5 bis t=10 bei vorheriger Infusion von 1 mg Propranolol/kg zum Zeitpunkt t=0. Dargestellt sind die Konzentrationen von Laktat, Pyruvat, der Quotient $\frac{L}{P}$ sowie die Glucosekonzentration im arteriellen Vollblut zu den Zeitpunkten t=0, 10, 20, 30, 40 (min). Die Abbildung zeigt, daß die Laktatkonzentration bei Hypoxieende sowie 10 Minuten nach Hypoxieende praktisch konstant bleibt (vgl. 4.7.2.; 6.3.1.).

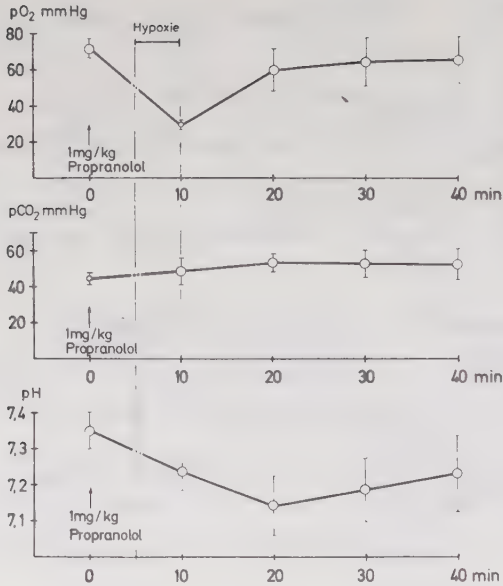


Abb.9b: Beatmung mit 5 % Sauerstoff eines Kollektivs von 9 narkotisierten und relaxierten Ratten von t=5 bis t=10 bei vorheriger Infusion von 1 mg Propranolol/kg zum Zeitpunkt t=0. Dargestellt sind die Partialdrucke von pO₂, pCO₂ sowie der pH-Wert im arteriellen Vollblut zu den Zeitpunkten t=0, 10, 20, 30, 40 (min). Die Abbildung zeigt, daß der pH-Wert unter Zimmerluftbeatmung nach Hypoxieende noch weiter absinkt und erst dann wieder kontinuierlich ansteigt (vgl.4.7.2.; 6.3.2.).

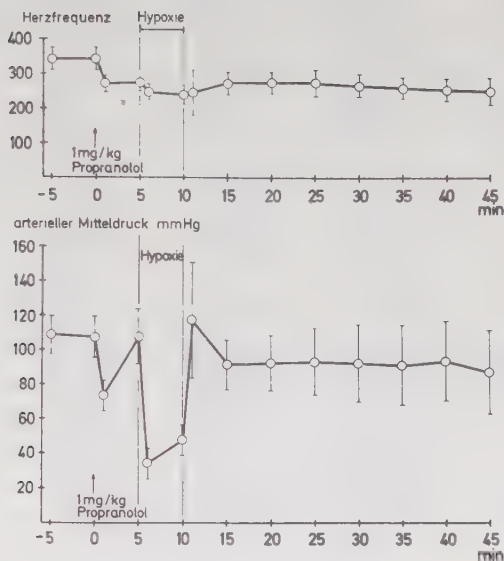


Abb.9c: Beatmung mit 5 % Sauerstoff eines Kollektivs von 9 narkotisierten und relaxierten Ratten von t=5 bis t=10 bei vorheriger Infusion von 1 mg Propranolol/kg zum Zeitpunkt t=0. Dargestellt sind Herzfrequenz und arterieller Mitteldruck zu den Zeitpunkten t=5, 0, 6, 10, 11, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 (min). Die Abbildung zeigt, daß bei Kombination von 5-minütiger Hypoxie mit Sympathikolyse in der Erholungsphase unter Zimmerluftbeatmung die Ausgangswerte von arteriellem Mitteldruck und Herzfrequenz nicht wieder erreicht werden (vgl.4.7.2.; 6.4.2.).

Tabelle 7

	0	10	20	30	40
Laktat (mM)	1,41 (0,561)	3,93 (1,05)	3,90 (1,67)	2,98 (1,96)	2,58 (2,22)
	n = 9	n = 9	n = 7	n = 7	n = 7
p <	B.W.	0,001	0,005	0,01	n.s.
p <		B.W.	n.s.	n.s.	n.s.
Pyruvat (mM)	0,194 (0,0608)	0,166 (0,0387)	0,257 (0,0728)	0,209 (0,0316)	0,152 (0,0316)
	n = 9	n = 9	n = 7	n = 7	n = 7
p <	B.W.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p <		B.W.	0,01	n.s.	n.s.
L F	7,11 (3,64)	23,67 (3,63)	17,96 (13,09)	14,03 (9,22)	12,81 (11,76)
	n = 9	n = 9	n = 7	n = 7	n = 7
p <	B.W.	0,001	n.s.	n.s.	n.s.
p <		B.W.	n.s.	0,025	n.s.
Glucose (mM)	7,86 (0,589)	8,26 (1,19)	11,08 (1,42)	10,64 (2,37)	11,06 (2,85)
	n = 9	n = 9	n = 7	n = 7	n = 7
p <	B.W.	n.s.	0,001	0,01	0,02
p <		B.W.	0,001	0,05	0,05
pO ₂ (mmHg)	71,81 (5,51)	29,61 (2,41)	59,80 (11,80)	64,46 (13,44)	65,36 (12,85)
	n = 9	n = 7	n = 7	n = 7	n = 7
p <	B.W.	0,001	0,05	n.s.	n.s.
p <		B.W.	0,001	0,001	0,001
pH	7,35 (0,051)	7,34 (0,053)	7,14 (0,083)	7,19 (0,088)	7,23 (0,107)
	n = 9	n = 9	n = 7	n = 7	n = 7
p <	B.W.	0,001	0,001	0,001	0,02
p <		B.W.	0,025	n.s.	n.s.
pCO ₂ (mmHg)	44,73 (3,34)	48,91 (7,57)	53,19 (4,97)	52,89 (7,76)	52,11 (8,60)
	n = 9	n = 9	n = 7	n = 7	n = 7
p <	B.W.	n.s.	0,005	0,025	n.s.
p <		B.W.	n.s.	n.s.	n.s.
HCO ₃ (meq/l)	22,88 (2,05)	18,67 (1,65)	15,99 (2,44)	17,50 (2,46)	19,27 (2,90)
	n = 9	n = 9	n = 7	n = 7	n = 7
p <	B.W.	0,001	0,001	0,001	0,02
p <		B.W.	0,05	n.s.	n.s.
Base Excess	-1,23	-6,74	-10,39	-8,26	-6,01
(meq/l)	(2,61)	(2,34)	(3,22)	(3,22)	(3,84)
	n = 9	n = 9	n = 7	n = 7	n = 7
p <	B.W.	0,001	0,001	0,001	0,005
p <		B.W.	0,05	n.s.	n.s.

Fortsetzung Tabelle 7

	0	1	5	6	10	11	15
art.M.- Druck (mmHg)	107,87 (12,02) n = 9 B.W.	73,89 (8,94) n = 9 0,001	108,00 (16,31) n = 9 n.s. B.W.	34,78 (9,04) n = 9 0,001 0,001	48,00 (9,08) n = 5 0,001 0,001	117,85 (34,02) n = 7 n.s. n.s.	91,86 (14,69) n = 7 0,05 n.s.
p<							
p<							
Herz- fre- quenz	343,33 (33,73) n = 9 B.W.	271,89 (24,00) n = 9 0,001	274,44 (22,84) n = 9 0,001 B.W.	245,56 (23,78) n = 9 0,02	240,00 (25,74) n = 5 0,001 0,05	245,00 (68,74) n = 7 0,005 n.s.	274,29 (34,21) n = 7 0,005 n.s.
p<							
p<							
		20	25	30	35	40	45
art.M.- Druck (mmHg)		92,86 (16,29) n = 7	93,57 (19,30) n = 7	92,86 (22,33) n = 7	90,43 (23,04) n = 7	94,00 (23,28) n = 7	87,60 (24,16) n = 7
p< (B.W.:t=0)		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
p< (B.W.:t=5)		0,001	0,001	0,001	0,005	0,001	0,02
Herz- fre- quenz		275,71 (32,07) n = 7	275,00 (39,69) n = 7	266,43 (34,24) n = 7	260,71 (30,47) n = 7	255,71 (34,45) n = 7	250,00 (39,84) n = 7
p< (B.W.:t=0)		0,005	0,005	0,001	0,001	0,001	0,001
p< (B.W.:t=5)		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab.7: Mittelwerte, Standardabweichungen (in Klammer) und statistischer Auswertung der Laktat-, Pyruvat und Glucosekonzentration, des Quotienten $\frac{L}{P}$, des Partialdrucks von CO₂ und O₂, des pH-Werts, der Bicarbonatkonzentration und des Base Excess sowie des arteriellen Mitteldrucks und der Herzfrequenz eines Kollektivs von Ratten, denen zum Zeitpunkt t=0 1 mg/kg Propriano-101 infundiert wurde und die von t=5 bis t=10 mit 5% O₂-Gemisch beatmet wurden. Der Bezugswert B.W. stellt den Wert dar, demgegenüber in der jeweiligen Zeile die Signifikanz geprüft wurde. Die Dezimalstellen sind für statistische Zwecke nicht gerundet.

Die mittlere Laktatkonzentration (mM) ($t=0 : \bar{x} = 1,41$) war zwar bei $t=10$ hochsignifikant erhöht ($p < 0,001$), stieg jedoch nur auf 3,93 mM an und lag 10 Minuten nach Hypoxieende mit 3,90 mM immer noch über dem Mittelwert bei $t=0$ ($p < 0,005$). Mit 2,98 mM war sie auch 20 Minuten nach Ende der Hypoxie noch höher als der Ausgangswert von 1,41 mM ($p < 0,01$). Die Pyruvatkonzentration (mM) ($t=0 : \bar{x} = 0,194$) stieg von $t=10$ ($\bar{x} = 0,166$) bis $t=20$ ($\bar{x} = 0,257$) signifikant an und fiel von diesem Zeitpunkt bis zur letzten Abnahme ($\bar{x} = 0,152$) wieder ab ($p < 0,005$). Der Quotient $\frac{L}{p}$ stieg bis zum Zeitpunkt $t=10$ ($\bar{x} = 23,67$) hochsignifikant an. Die mittlere Glucosekonzentration war bei $t=20$ mit 11,08 mM gegenüber $t=0$ mit 7,86 mM und auch verglichen mit $t=10$ mit 8,26 mM hochsignifikant erhöht ($p < 0,001$). Bei $t=30$ ($\bar{x} = 10,64$ mM) war sie noch signifikant ($p < 0,01$), bei $t=40$ ($\bar{x} = 11,06$ mM) schwach signifikant erhöht ($p < 0,02$). Der pH-Mittelwert war von $t=10$ bis $t=30$ hochsignifikant und bei $t=40$ mit 7,23 noch schwach signifikant erniedrigt ($p < 0,02$). Das pH-Minimum lag im Gegensatz zu den Versuchen mit reiner Hypoxie (Minimum bei $t=10$) 10 Minuten nach Hypoxieende ($t=20$).

Der Korrelationskoeffizient für die Korrelation mit der Laktatkonzentration beträgt $r = -0,67$ (35 Wertepaare). Die Regressionsgerade ist bei Verwendung der Laktatkonzentration als Ordinate flacher als in den Versuchen mit

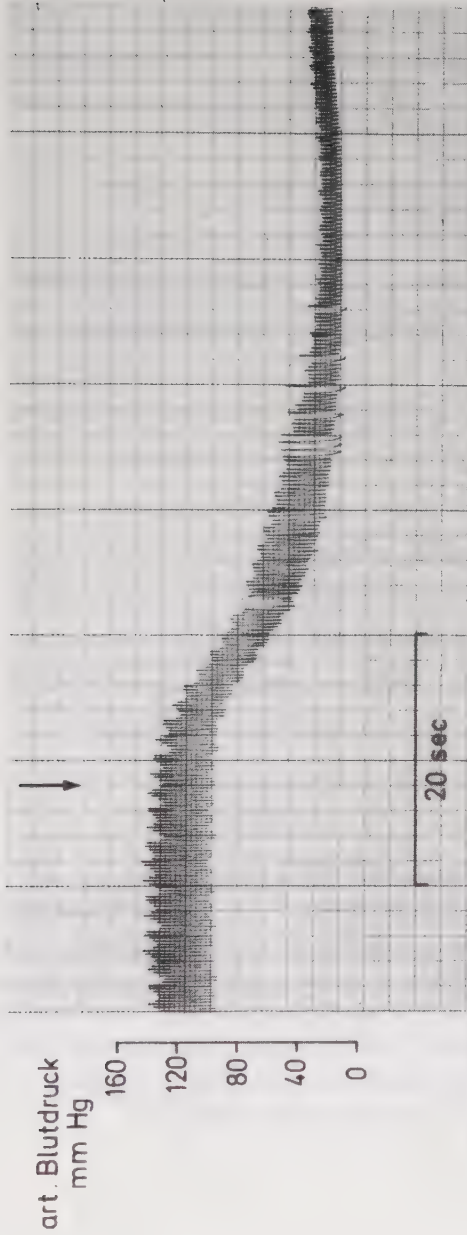


Abb. 10: Direktregistrierung des arteriellen Blutdrucks (R 59) bei Umstellung von Zimmerluftbeatmung auf 5 % O₂-Beatmung (Pfeil) nach vorheriger Infusion von 1 mg Propranolol/kg. Die Abbildung zeigt mehrere langsame Pulse (Extrasystolen, Herzblock?) (vgl. 6.2.; 6.3.3.).

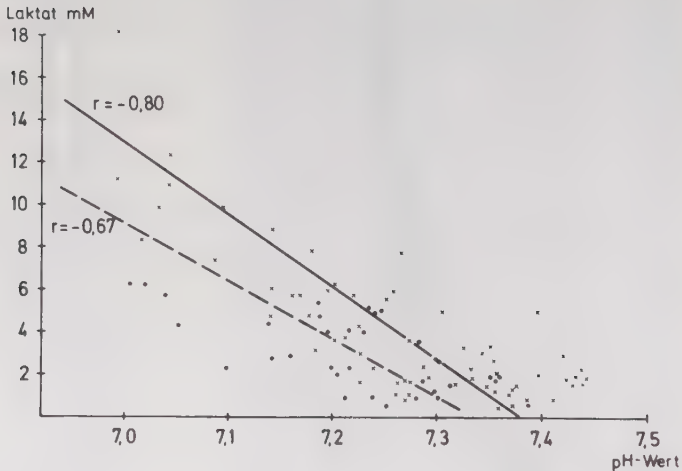


Abb.11: Korrelation zwischen Laktatkonzentration und pH-Wert aus den Versuchen mit 5- und 10-minütiger 5 % O₂-Beatmung (Kreuze, n=64, Gerade durchgezogen) und den Versuchen mit 5 % O₂-Beatmung nach vorheriger Sympathikolyse mit 1 mg Propranolol/kg (Punkte, n=34, Gerade gestrichelt). In letzterem Fall sind die pH-Werte inadäquat niedrig zur Laktatkonzentration (vgl.4.4.; 5.1.; 6.3.2.).

5 und 10 Minuten Hypoxie (Abb.11). Der pH-Wert im Extrazellulärraum nahm also stärker ab, als nach der Höhe der Laktatkonzentration zu erwarten war.

Während der mittlere Sauerstoffpartialdruck bei $t=10$ entsprechend der Hypoxie-Beatmung gegenüber allen anderen Zeitpunkten hochsignifikant erniedrigt war, war der Kohlendioxidpartialdruck erst bei $t=20$ ($\bar{x} = 53,19$ mmHg) signifikant ($p < 0,005$) und bei $t=30$ ($\bar{x} = 52,89$ mmHg) schwach signifikant ($p < 0,025$) angestiegen.

Selbst bei $t=40$ betrug er noch im Mittel 52,11 mmHg (n.s.). Base Excess und Bicarbonatkonzentration waren von $t=10$ bis $t=30$ hochsignifikant ($p < 0,001$), bei $t=40$ noch signifikant bzw. schwach signifikant erniedrigt. Die Minima lagen jeweils 10 Minuten nach Hypoxieende mit -10,39 meq/l für den Base Excess und 15,99 meq/l für die mittlere Bicarbonatkonzentration. Der Base Excess korrelierte mit der Summe aus der Laktat- und Pyruvatkonzentration ($r = -0,69$, 35 Wertepaare), ohne daß die absoluten Beträge wie bei den Versuchen mit 5 und 10 Minuten Hypoxie (Abb.6) ungefähr übereinstimmten. So errechnete sich z.B. für eine (Laktat+Pyruvat)-Konzentration von 4 mM ein Base Excess von -8,07 meq/l (Abb.12).

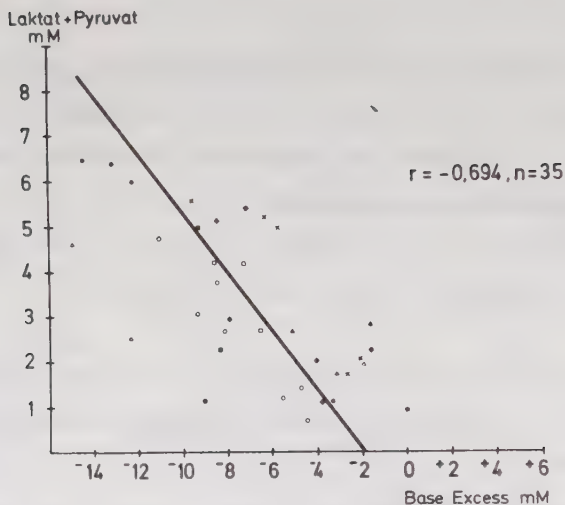


Abb.12: Korrelation zwischen der Summe Laktat+Pyruvat und dem Base Excess aus den Versuchen mit 5% O₂-Beatmung bei vorheriger Sympathikolyse mit 1 mg Propranolol/kg. Die Abbildung zeigt (im Gegensatz zu den Versuchen ohne vorherige Sympathikolyse) keine Übereinstimmung der absoluten Werte von Laktat+Pyruvat und Base Excess. Die Laktat+Pyruvat-Werte sind inadaequat niedrig (vgl.6.3.2.).

Der arterielle Mitteldruck fiel bei Propranololinfusion von $\bar{x} = 107,78$ mmHg auf $\bar{x} = 73,89$ mmHg und unter der nachfolgenden Hypoxie von $\bar{x} = 108,00$ mmHg nochmals auf $\bar{x} = 34,78$ mmHg hochsignifikant ab, wobei vereinzelte Extrasystolen auftraten (Abb.10). Bei Hypoxieende betrug er 48,00 mmHg und stieg bei Umstellung auf Zimmerluftbeatmung auf einen durchschnittlichen Wert von 117,85 mmHg gegenüber Hypoxieende wieder hochsignifikant an ($p < 0,001$), bei R 57 auf 160 mmHg und bei R 58 auf 155 mmHg. Von $t=15$ bis $t=40$ lag er zwischen $\bar{x} = 91,43$ mmHg und $\bar{x} = 94,00$ mmHg und damit insgesamt niedriger als der Ausgangswert (n.s.; $p < 0,20$). Die Herzfrequenz sank bei Propranololgabe von im Mittel 343,33 auf 271,89 hochsignifikant ab ($p < 0,001$). Auf diesem Niveau ($250,00 < \bar{x} < 275,71$) blieb sie während der gesamten Versuchsdauer signifikant bis hochsignifikant erniedrigt. Bei Hypoxiebeginn sank sie vorübergehend von 274,44 auf 245,56 ab ($p < 0,02$).

5. ZUSAMMENFASSENDE AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

Die Ergebnisse bei 5 % Sauerstoffbeatmung sowie zusätzlicher Sympathikolyse durch Propranolol können unter verschiedenen Gesichtspunkten ausgewertet werden.

5.1. Stoffwechsel

Die mittlere Laktatkonzentration stieg nach 5(10) Minuten Hypoxie (ohne Propranolol) um 3,91 (0,24) mM an und sank nach Hypoxieende von diesem erhöhten Wert in den ersten 10 Minuten um 1,39 (5,39) mM, in den zweiten 10 Minuten um 1,28 (5,50) mM und in den dritten 10 Minuten um 0,925 (0,664) mM (vgl. 6.1.1.; Tab.8). Bei Kombination der fünfminütigen Hypoxie mit 1 mg Propranolol pro Kilogramm Körpergewicht stieg die Laktatkonzentration nur um 2,52 mM an und fiel jeweils um 0,0242, 0,925 und 0,394 mM/10 min wieder ab. Der mittlere Laktatspiegel bei Hypoxieende unter der Wirkung von Propranolol war mit 3,93 mM (Ausgangswert 0,938 mM) schwach signifikant niedriger ($p < 0,025$) als die ohne Propranolol erreichten 5,15 mM (Ausgangswert 1,24 mM) (Abb.13). Der pH-Mittelwert war bei Hypoxieende von 7,39 (7,36) auf 7,21 (7,08) abgesunken ($p < 0,001$). Bei gleichzeitiger Gabe des β -Rezeptorenblockers sank er von 7,35 auf 7,24 ab ($p < 0,001$), war je-

LAKTAT- BILDUNG	LAKTATABBAU			
	0 - 10	10 - 20	20 - 30	30 - 40
				min
a) +9,25	-5,39	-5,50	-0,664	mM
b) +3,91	-1,39	-1,28	-0,925	mM
c) +2,52	-0,0242	-0,925	-0,394	mM

Tab.8: Laktatbildungs- und Laktatabbauraten (angegeben in mM/10 min) unter verschiedenen Versuchsbedingungen:

- a) 5 % O₂-Beatmung von t = 0 bis t = 10 (n = 8)
- b) 5 % O₂-Beatmung von t = 5 bis t = 10 (n = 7)
- c) Infusion von 1 mg Propranolol/kg bei
t = 0 und zusätzlicher Hypoxie von t = 5 bis
t = 10 (n = 9).

Ab t = 10 wurden die relaxierten und kontrolliert beatmeten Versuchstiere jeweils mit Zimmerluft beatmet.

doch 10 Minuten nach Hypoxieende ($t=20$) mit 7,14 noch einmal weiter erniedrigt ($p < 0,025$) und signifikant niedriger ($p < 0,01$) als zum entsprechenden Zeitpunkt in den reinen Hypoxieversuchen (Abb.13) ($\bar{x} = 7,25$). Die Regressionsgerade hat bei Verwendung der Laktatkonzentration als Ordinate und des pH-Werts als Abszisse einen flacheren Verlauf ($r = -0,69$) als bei den reinen Hypoxieversuchen ($r = 0,80$).

Die Pyruvatkonzentration, die in allen Serien während Hypoxie nicht abfiel und bei Hypoxieende eher eine Tendenz nach unten zeigte, war 10 Minuten später in den reinen Hypoxieversuchen von 0,162 (0,189) mM bei $t=10$ auf 0,311 (0,331) mM ($p < 0,001$), bei Kombination mit Propranolol von 0,166 mM bei $t=10$ auf 0,257 mM angestiegen ($p < 0,01$). Zum selben Zeitpunkt ($t=20$) trat jeweils eine Hyperglykämie von über 11 mM auf. Der Anstieg der Glucosekonzentration nach Hypoxieende war am ausgeprägtesten bei zusätzlicher Propranololgabe. Hier stieg die mittlere Glucosekonzentration hochsignifikant ($p < 0,001$) von 8,26 ($t=10$) auf 11,08 mM ($t=20$) an.

Der mittlere CO₂-Partialdruck war bei Sympathikolyse erst 10 Minuten nach Hypoxieende signifikant auf 53,19 mmHg (Ausgangswert 44,73 mmHg) erhöht ($p < 0,005$), während er in den Hypoxieversuchen ohne Propranolol schon

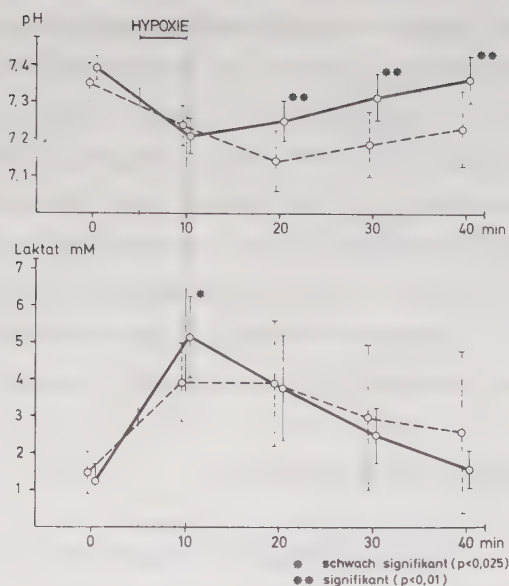


Abb.13: Verhalten der Laktatkonzentration und des pH-Werts von narkotisierten und relaxierten Ratten bei Beatmung mit 5 % Sauerstoff ohne vorherige Sympathikolyse (durchgezogene Linie, $n=7$) sowie mit vorheriger Sympathikolyse mit 1 mg Propranolol/kg (gestrichelte Linie, $n=9$). Dargestellt sind die Werte sowie die Standardabweichungen im arteriellen Vollblut zu den Zeitpunkten $t=0, 10, 20, 30, 40$ (min). Die Laktatkonzentration ist bei Hypoxieende nach vorheriger Sympathikolyse schwach signifikant niedriger ($p < 0,025$), der pH-Wert 10 Minuten bis 30 Minuten nach Hypoxieende signifikant niedriger ($p < 0,01$) als die entsprechenden Werte ohne vorherige Sympathikolyse (vgl. 4.2.; 4.7.2.; 5.1.; 6.3.1.; 6.3.2.).

bei Ende der Hypoxie auf 56,01 (68,93) mmHg (Ausgangswerte 41,64 bzw. 44,96) angestiegen war ($p < 0,005$).

Base Excess und Bicarbonatkonzentration verhielten sich entsprechend. Während bei den reinen Hypoxieversuchen die niedrigsten Werte bei Hypoxieende zu finden waren ($p < 0,005$) und dann kontinuierlich anstiegen, waren bei Kombination mit Propranolol beide Werte erst 10 Minuten nach Hypoxieende maximal erniedrigt. Selbst 20 Minuten nach Ende der 5 % O₂-Beatmung waren der Base Excess und die Bicarbonatkonzentration gegenüber dem Ausgangswert noch hochsignifikant erniedrigt ($p < 0,001$).

5.2. Kreislauf (Abb.14, Tab.9)

Die Umstellung von Zimmerluft auf Hypoxiebedingungen machte sich in einem starken Abfall des arteriellen Mitteldrucks von 111,93 mmHg auf einen Mittelwert von 42,13 mmHg (auf 37,85%; $p < 0,001$), bei vorheriger Infusion von 1 mg Propranolol/kg von 108,00 mmHg auf 34,78 mmHg (auf 32,58%; $p < 0,001$) bemerkbar. 4 mg Propranolol/kg (ohne Hypoxie) bewirkten einen mittleren Druckabfall von 118,25 mmHg auf 65,38 mmHg (auf 54,94%; $p < 0,005$). Bei Infusion von 1 mg/kg (ohne Hypoxie) sank der arterielle Mitteldruck von 113,54 mmHg auf 76,92 mmHg (auf 67,90%; $p < 0,001$) ab.

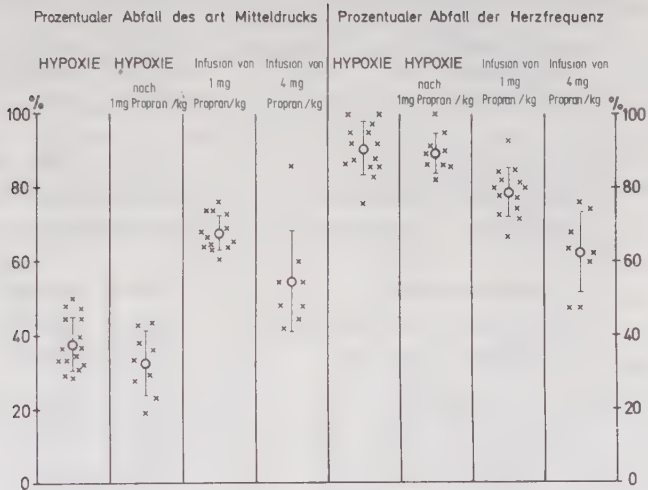


Abb.14: Prozentualer Abfall des arteriellen Mitteldrucks und der Herzfrequenz bei Hypoxiebeginn, bei Hypoxiebeginn nach vorheriger Infusion von 1 mg Propranolol/kg, bei Infusion von 1 mg Propranolol/kg allein und bei Infusion von 4 mg Propranolol/kg. Verwendet wurden die niedrigsten Werte, die innerhalb von 5 Minuten erreicht wurden (vgl.5.2.). - In der Spalte Blutdruckabfall bei Hypoxie nach Propranolol (zweite Spalte) ist der weitere Blutdruckabfall durch Hypoxie nach den reinen Propranolol-Effekten (erste und zweite Spalte) wiedergegeben. Entsprechendes gilt für den Abfall der Herzfrequenz (rechte Hälfte der Abb.).(Vgl.a.Abb.9 c).

Tabelle 9

	arterieller Mitteldruck (mmHg)	Herzfrequenz
a)	111,93 (s=16,20) → 42,13 (s= 9,16), n=15 = 37,85 %, p < 0,001	342,50 (s=29,92) → 308,57 (s=34,72), n=14 = 90,09 %, p < 0,02
b)	108,00 (s=16,31) → 34,78 (s= 9,04), n=9 = 32,58 %, p < 0,001	274,44 (s=22,84) → 245,56 (s=23,78), n=9 = 89,52 %, p < 0,02
c)	113,54 (s=13,36) → 76,92 (s= 9,02), n=13 = 67,90%, p < 0,001	338,84 (s=44,31) → 265,92 (s=28,24), n=13 = 78,94 %, p < 0,001
d)	118,25 (s=30,60) → 65,38 (s=26,64), n=8 = 54,94 %, p < 0,005	343,13 (s=40,35) → 212,50 (s=30,12), n=8 = 62,57 %, p < 0,001

Tab.9: Verhalten der Mittelwerte des arteriellen Mitteldrucks und der Herzfrequenz mit statistischer Auswertung (s = Standardabweichung)

- a) bei 5 % O₂-Beatmung (ohne Propranolol),
 b) bei Hypoxiebeginn nach vorheriger Infusion von
 1 mg Propranolol/kg,
 c) unter Infusion von 1 mg Propranolol/kg (ohne Hypoxie)
 d) unter Infusion von 4 mg Propranolol/kg (ohne Hypoxie).
 Zu Punkt b) vgl. Legende der Abb. 14. - Die Dezimalstellen
 sind zu statistischen Zwecken nicht gerundet.

Die Herzfrequenz sank bei Infusion von 4 mg Propranolol/kg am stärksten ab, und zwar von $\bar{x} = 343,13$ auf $\bar{x} = 212,50$ (auf 62,57 %; $p < 0,001$). 1 mg Propranolol/kg ließ die Herzfrequenz von im Mittel 338,84 auf 265,92 (auf 78,94%; $p < 0,001$) absinken. Bei Hypoxiebeginn (ohne Propranolol) verringerte sie sich von durchschnittlich 342,50 auf 308,57 (auf 90,09 %; $p < 0,02$), bei vorheriger Infusion von Propranolol (1 mg/kg) erfolgte eine weitere Frequenzsenkung von 274,44 auf 245,56 (auf 89,52%; $p < 0,02$).

Zur Berechnung wurden von jedem Versuch die niedrigsten Werte herangezogen, die innerhalb von 5 Minuten nach Hypoxiebeginn bzw. nach Infusion von Propranolol gemessen wurden. Das Blutdruck-Minimum war stets innerhalb der ersten Minute erreicht, während die niedrigste Herzfrequenz in der Regel erst 2 - 3 Minuten später gemessen wurde.

5.3.

Letalität

5 Minuten Hypoxie (ohne Propranolol) überlebten alle Tiere, während nach 10 Minuten Hypoxie von 8 Tieren 3 ad exitum kamen. Bei zusätzlicher Infusion einer niedrigen Dosis Propranolol (1 mg/kg) kamen 2 von 9 Tieren schon nach 5-minütiger Hypoxie ad exitum. Die Kombination Hypoxie mit einer hohen Dosis Propranolol (4 mg/kg) überlebte kein Tier länger als 4 Minuten. Mit Propranolol allein beobachtete man weder bei hoher (1x4 mg/kg) noch bei extrem hoher (24x1 mg/kg) Dosis einen letalen Ausgang.

6. D I S K U S S I O N

6.1. Verhalten der Laktat- und Glucosekonzentration sowie der Hämodynamik unter Hypoxiebedingungen (ohne Propranolol)

6.1.1. Entstehung der Laktatazidose

5 % Sauerstoffbeatmung bewirkte schon nach wenigen Minuten einen massiven Anstieg des Laktats im Blut und wegen der praktisch vollständigen Dissoziation der Milchsäure in Laktat und Wasserstoffionen ($pK = 3,86$) eine metabolische Azidose. Nach DISSMANN und THIMME (1969) und WOODS (1973) wird dabei gemäß der Reaktion $CH_3CH(OH)COO^- + H^+ + Na^+ + HCO_3^- \rightarrow CH_3CH(OH)COO^- + Na^+ + CO_2 + H_2O$ pro mMol Laktat ein mMol des Bicarbonatpuffers verbraucht und beim oxydativen Abbau des Laktats nach der Gleichung $Na^+ + CH_3CH(OH)COO^- + HOH + 3O_2 \rightarrow Na^+ + HCO_3^- + 3H_2O + 2CO_2$ pro mMol Laktat wieder ein mMol Bicarbonat gebildet. Diese Reaktionen können den Wiederanstieg der Bicarbonatkonzentration und die erhöhten pCO_2 -Werte nach Hypoxieende erklären (Abb. 3b und 9b).

Der Laktatanstieg kann einerseits erklärt werden durch vermehrte Glykolyse infolge Hypoxie, ggf. durch Adrenalinausschüttung verstärkt. Andererseits begünstigt eine zusätzliche Behinderung des Laktatabbaus die Entstehung einer Laktatazidose. Der Hauptabbauort des Laktats

ist die Leber, deren Anteil an der Laktatverwertung nach KRAMER und Mitarb. (1971) 32 ± 8 Prozent beträgt und nach FREMINET (1974) sogar noch höhere Anteile erreichen kann. TASHKIN und Mitarb. (1970) bezeichneten die Leber als einen Laktatkonzentrationen normalisierenden "Puffer".

Die Laktataufnahme der Leber wird einerseits durch Hypoxie und andererseits durch eine herabgesetzte Perfusion eingeschränkt. TASHKIN und Mitarb. (1972) ermittelten in Untersuchungen an narkotisierten und relaxierten Hunden ein Versagen der Laktatverwertung durch die Leber, wenn entweder der pO_2 im Lebervenenblut unter 24 mmHg oder die Leberperfusion unter 12 % reduziert wurde.

Die vorliegenden Versuche mit 5 % Sauerstoffbeatmung mit Absinken des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks auf 30-32 mmHg sowie des arteriellen Mitteldrucks auf 38 % könnten ebenfalls eine kritische Verminderung der Sauerstoffversorgung und der Leberdurchblutung vermuten lassen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei der Entstehung der Laktatazidose die Leber neben einer gesteigerten Glykolyse des gesamten Organismus einschließlich der Leber selbst durch eine Störung des Gleichgewichts

von Laktatabbau und Laktatbildung eine entscheidende Rolle spielt. Jedenfalls kann sie einen vermehrten Laktatanfall nicht mehr ausgleichen. Es bleibt offen, inwiefern hierbei eine gestörte Leberfunktion mit herabgesetzter Laktatverwertung und/oder der Übergang zu anaeroben Stoffwechselwegen (Laktatproduktion durch die Leber) bestimmend ist.

6.1.2. Biochemie der Laktatverwertung

Die Laktatkonzentration war 30 Minuten nach Hypoxieende wieder nahezu im Normbereich. Denselben Zeitraum ermittelten ALPERT und ROOT (1954) nach Laktatinfusion am Hund. In unseren Untersuchungen betrug der Laktatabbau 5,50 Millimol pro Liter und pro 10 Minuten (Tab.8).

Nach FREMINET 1974 und SPITZER 1974 wird das Laktat durch Oxydation (vgl. 6.1.1.) unter Hemmung der Fettsäureoxydation und durch Resynthese zu Glykogen mittels der Gluconeogenese metabolisiert. Der Anteil der Laktatoxydation beträgt in der Erholungsphase nach Muskelarbeit ca. ein Viertel (ALPERT 1965). HEMS und Mitarb. (1966) bewiesen in Untersuchungen an der isolierten perfundierten Rattenleber, daß die Gluconeogenese Hauptabauweg des Laktats ist. Neuerdings maßen FREMINET und POYART (1975) Glucose- und Laktatumsatzraten an Ratten

bei Infusion von radioaktiv markiertem Laktat. Sie fanden, daß 51 % des Laktats oxydiert und nur 28 % zu Glucose resynthetisiert werden. Die hohe Oxydationsrate wird z.T. auf die Verwendung von ^{14}C -(U)-Laktat zurückgeführt (KREBS und Mitarb. 1966).

Zwischen einem pH-Wert von 7,1 und 7,7 fanden HEMS und Mitarb. (1966) eine gleichbleibende Gluconeogeneserate, unter 7,1 jedoch einen rapiden Abfall (siehe auch TASHKIN 1970). Die vorliegenden Versuche mit 10 Minuten Hypoxie, in denen der pH-Wert bis auf 7,08 abgesunken war (Tab.4), stehen in Übereinstimmung mit diesen Autoren: Die Laktatabbaurate betrug in den folgenden 10 Minuten Zimmerluftbeatmung 5,39 mM und war in den nächsten 10 Minuten bei einem Wiederanstieg des pH-Werts auf 7,16 mit 5,50 mM ähnlich hoch (Tab.8).

6.1.3. Beziehung zwischen Extra- und Intrazellulärraum

OPIE und MANSFORD (1971) zeigten am isolierten perfundierten Rattenherz, daß insbesondere bei niedrigen Konzentrationen die intrazellulären Laktatkonzentrationen (im Gegensatz zu den Pyruvatkonzentrationen) die extrazellulären Werte übersteigen. Dieser Gradient wird nach HENDERSON und Mitarb. (1969) bei Konzentrationen über 4 mM aufgehoben bzw. nicht mehr nachweisbar.

Die arterielle Laktatkonzentration spiegelt somit die intrazellulären metabolischen Vorgänge, zumindest bei niedrigen Konzentrationen, streng genommen nur qualitativ wider. Zudem ist die intrazelluläre Kompartimentierung zu berücksichtigen.

Das cytoplasmatische Laktat bzw. das Verhältnis Laktat/Pyruvat($\frac{L}{P}$) repräsentiert nicht grundsätzlich den Redoxstatus in den Mitochondrien (OLSON 1963). Das bei der Laktatoxydation im Zytoplasma entstehende $NADH_2$ vermag nicht die Mitochondrienmembran zu passieren. Die Einschleusung des cytoplasmatischen Wasserstoffs ist an Carriersysteme (z.B. Malat/Oxalacetat) gebunden. Laktat und Pyruvat sind nicht unmittelbare Teile der Einschleusungssysteme (ALPERT 1965).

Dennoch gibt der extrazelluläre Quotient $\frac{L}{P}$ einen klinisch brauchbaren Index für den Übergang des anaeroben in den aeroben Stoffwechsel (OPIE und MANSFORD 1971). Der Anstieg des L/P-Quotienten besagt, daß im Gewebe nicht mehr ausreichend O_2 zur Oxydation zur Verfügung steht. Ein erhöhtes Laktat bei normaler O_2 -Versorgung und normalem Redoxstatus geht mit einem annähernd normalen $\frac{L}{P}$ -Quotienten (d.h. entsprechendem Pyruvatanstieg) einher.

Über den Mechanismus der Laktatpermeation durch die Zellmembran ist noch keine endgültige Aussage möglich (MÜLLER-RUCHHOLTZ 1973). Bei primär passiver Diffusion (KREISBERG 1972) könnte der Gradient auf intrazelluläre Kompartimentierung (HENDERSON und Mitarb. 1969; OPIE und MANSFORD 1971) oder auf eine beschränkte Transportkapazität an der Zellmembran zurückgeführt werden. Auch andere Denkmodelle (z.B. Bindung an Carrier, Abhängigkeit von LDH-Bindung bzw. verschiedene Dissoziationskonstanten, Beeinflussung durch andere Metaboliten, spezifische Membraneigenschaften) müssen diskutiert werden.

6.1.4. Verhalten der Glucosekonzentration

Nach 5 (10) Minuten 5 % O₂-Beatmung war in vorliegenden Versuchen die Glucosekonzentration von 8,82 (7,32) mM auf 9,88 (11,63) mM angestiegen und betrug 10 Minuten später 11,25 (12,73) mM.

Als Ursache des Glucoseanstiegs wird der glykolytische Effekt der auf Grund des hypoxischen Stimulus vermehrt ausgeschütteten Katecholamine angesehen (DOWNING und Mitarb. 1966; CAIN 1969; RICHARDSON und Mitarb. 1967; SILL und Mitarb. 1974). Hierfür sprechen auch der von MIGONE (1962) im Tourniquet-Schock des Kaninchens beobachtete Anstieg des Glucosespiegels und die Aktivitätszunahme

der Glucose-6-phosphatase, die den letzten Schritt der Gluconeogenese katalysiert. MIGONE (1962) erklärt diese Hyperglykämie durch eine verstärkte Glykogenolyse des Leber- und Muskelglykogens durch Aktivierung der Phosphorylase auf Grund der Katecholaminwirkung.

Die höheren Glucosewerte nach 10-minütiger Hypoxie mit im Gegensatz zu 5-minütiger Hypoxie auch 20 und 30 Minuten nach Hypoxieende noch steigenden Werten lassen eine Abhängigkeit des Glucoseanstiegs von der Dauer des hypoxischen Stimulus vermuten.

KRAMER und Mitarb. (1971) beobachteten am Hund, DIETZE und Mitarb. (1972) am Menschen bei Laktatinfusion eine erhöhte Leberglyucoseproduktion. In vorliegenden Versuchen wäre eine ähnliche Wirkung des endogenen Laktats auf den Glucosespiegel zusätzlich zur sympatho-adrenergen Reaktion denkbar.

Es ist verständlich, daß die Glucoseproduktion besonders dann anstieg, wenn die Hypoxie beendet war und wieder O_2 voll zur Verfügung stand. Daher lag das Maximum der Glucosekonzentration erst nach Wiedereinsetzen ausreichender O_2 -Zufuhr und damit später als das Maximum des Laktats, welches am Ende der Hypoxie lag.

Ein geringer Anstieg der Glucosekonzentration wurde jedoch auch beim unbehandelten Kontrolltier beobachtet. Nach THORN (1957, 1959) kommt es unter Narkosebedingungen ebenfalls zu einer Glykogenolyse mit Abnahme des Glykogenbestandes der Leber.

6.2. Hämodynamik unter 5 % O₂-Beatmung

Arterieller Mitteldruck und Herzfrequenz fielen innerhalb einer Minute hochsignifikant ab (vgl. 6.1.1., Tab.3, Abb.3c, Abb.4a). Der arterielle Mitteldruck blieb trotz eines geringen Wiederanstiegs unter Hypoxie deutlich erniedrigt, die Herzfrequenz war lediglich leicht abgefallen. Der RR-Abfall und das Ausbleiben einer genügenden Kompensation läßt sich auf Grund der vorliegenden Versuche nicht sicher erklären. Verschiedene Mechanismen kommen in Frage.

Ursache des Blutdruckabfalls dürfte wesentlich eine Abnahme der Kontraktilität des Herzens sein auf Grund erniedrigter energiereicher Phosphate (vgl. FLECKENSTEIN 1964 ; SCHUCHHARDT 1972). RACKWITZ (1974) fand am Meerschweinchen unter Anoxie nach 45 Sekunden einen vollständigen Abfall des Kreatinphosphats von einem Ausgangswert von 7 μ Mol/gFG (zugleich mit Herzdilatation). Nach FLECKENSTEIN (1964) ist die Kontraktilität und damit die Auswurfleistung des Herzens ab einem Kreatinphosphatge-

halt $< \sim 2 \mu\text{Mol/gFG}$ vermindert.

Weshalb die Kompensation ausblieb, ist offen. Es kann jedoch die Relaxation als Ursache ausgeschlossen werden, da diese sich nicht an der glatten Muskulatur auswirkt. Ebenfalls kann die Azidose keine wesentliche kausale Bedeutung bei der Verminderung der Kontraktilität haben, da der Blutdruck unter Zimmerluftbeatmung sofort wieder anstieg, obwohl die Azidose nicht so rasch beseitigt war.

MÜLLER-RUCHHOLTZ (1968) beobachtete am isolierten Meerschweinchenherz nach teilweiser Blockierung des oxydativen Stoffwechsels mit Zyanid innerhalb 2 - 3 Minuten neben einer Abnahme der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel und Laktatbildung eine Abnahme der Herzfrequenz.

Unter Hypoxie konnten auch Rhythmusstörungen und ein Abfall der Herzfrequenz beobachtet werden. Die Abbildung. 4 und 5 zeigen diese Phänomene, die auch von SCHUCHHARDT (1972) beschrieben wurden.

6.3. Einfluß zusätzlicher Infusion von Propranolol vor
5 % O₂-Beatmung

6.3.1. Verhalten der Laktatkonzentration

Die aus Sauerstoffmangel unter Betarezeptorenblockierung (1 mg Propranolol/kg) resultierende Laktatkonzentration war niedriger und fiel langsamer ab als nach 5-minütiger 5 %-O₂-Beatmung ohne vorherige Propranololinfusion (Abb.13).

Bisher wurden nur wenige ähnliche Versuche beschrieben. CAIN (1969) beobachtete an narkotisierten und relaxierten Hunden sowohl nach hypokapnischer (5 % O₂ in N₂ bei Hyperventilation) als auch nach hyperkapnischer (7,3 % CO₂ in N₂) Hypoxie eine größere Sauerstoffschuld in der Gruppe, die unter Propranololwirkung stand. In dieser Gruppe ermittelte er bei gleichem Sauerstoffdefizit einen kleineren Laktatanstieg. Bei 9,1 % O₂, Rest N₂ fand CAIN (1973) deutliche, allerdings nicht signifikant höhere Laktatkonzentrationen in der Gruppe, die nur mit dem Hypoxiegasgemisch beatmet worden war gegenüber der Gruppe, die vorher 2 mal 0,5 mg Propranolol/kg erhalten hatte.

Propranolol blockiert - ganz oder teilweise - durch Hemmung der Aktivität der Adenylcyclase die Bildung des Cyclischen 3', 5'-AMP, das einerseits die Glykogenolyse und andererseits die Lipolyse steuert. Die Wirkung der Katecholamine, die die Adenylcyclase aktivieren, wurde durch Infusion von 1 mg Propranolol/kg bei $t=0$ blockiert. Es ist denkbar, daß das Gewebe, als von $t=5$ bis $t=10$ der aerobe Metabolismus weitgehend ausgeschaltet war, auf den erhöhten Energiebedarf nicht ausreichend reagieren konnte. Eine vermutlich verminderte Glykogenolyse könnte die im Gegensatz zu den Hypoxieversuchen (ohne Propranolol) verminderte Laktatbildung erklären (s. Abb. 13). CAIN (1973) beschrieb diesen Effekt als verminderte kalorigene Wirkung der Katecholamine durch Propranolol.

Offen bleibt die Frage, warum die Glucosekonzentration unter Propranololinfusion nicht signifikant erniedrigt war. Wahrscheinlich unterliegt der Glucosespiegel noch anderen und empfindlicheren Regulationsmechanismen als Laktat.

Einen weiteren Hinweis auf die unzureichende Kompensation gibt die herabgesetzte Überlebenszeit unter Hypoxie. Hierbei kann im Myokard das Zusammentreffen eines Abfalls der energiereichen Phosphate mit einer

gleichzeitigen Störung der Energieverwertung durch β -Blockade wesentlich sein.

Die verwendete Dosis von 1 mg/kg ist, verglichen mit therapeutischen Dosen am Menschen, enorm hoch. Eine hochdosierte Sympathikolyse bei gleichzeitiger unzureichender Sauerstoffversorgung des Gewebes ist biologisch ungünstig zu beurteilen. Eine therapeutische Anwendung von β -Blockern zur Steigerung der Hypoxietoleranz, wie das Laktatverhalten nahelegen könnte, ist offenbar nicht möglich und wahrscheinlich kontraindiziert.

6.3.2. Säure - Basen - Gleichgewicht und Permeabilität

Die absoluten Werte des Base Excess stimmten in den Hypoxieversuchen ohne Propranolol gut mit den absoluten Werten der Summe aus Laktat und Pyruvat überein. Unter zusätzlicher Sympathikolyse waren jedoch pH-Wert und Base Excess niedriger, als der Laktatkonzentration entsprochen hätte, wobei die Minima erst 10 Minuten später erreicht wurden. Auch 20 und 30 Minuten nach Hypoxieende war der pH-Wert bei vorheriger Propranololgabe signifikant niedriger ($p < 0,005$) als zu den entsprechenden Zeitpunkten in den reinen Hypoxieversuchen (Abb. 13).

SILL und Mitarb. (1974) deuteten in ihren Hypoxie-Versuchen den bei Propranololinfusion (2 mg/kg; Kaninchen) unter Hypoxiebedingungen stärkeren Abfall des pH-Werts und der Bicarbonatkonzentration als Ausdruck von peripheren Zirkulationsstörungen, die bei Normoxie nach Propranolol nicht auftraten. In diesen Untersuchungen war die Mikrozirkulation unter Propranololinfusion nach Hypoxie (beobachtet intravital-mikroskopisch mit der Pankreaskammertechnik) schon schwer und teilweise irreversibel geschädigt, bevor der arterielle Druck signifikant abfiel.

Der pH-Wert ist im Intrazellulärraum physiologisch niedriger als im Extrazellulärraum. WALKER und Mitarb. (1969) ermittelten an der Ratte einen intrazellulären pH-Wert des Skelettmuskels von 6,93, des Herzens von 7,04 und der Leber von 7,23. Dieser pH-Gradient besteht auch bei metabolischer Acidose (POOLE-WILSON und CAMERON 1975).

LANG und Mitarb. (1973) fanden unter Hypoxiebedingungen eine intrazelluläre pH-Abnahme des Herzmuskels zugleich mit dem Laktatanstieg; wegen des hohen Pufferwertes der Eiweißkörper war die intrazelluläre Azidose quantitativ jedoch geringer, als nach dem intrazellulären Laktat zu erwarten war.

Propranolol verändert nach CARMELIET und VERDONCK (1966, 1967) die Permeabilitätsverhältnisse der Zellmembran für den Kaliumausstrom und den Natriumeinstrom an der Herzmuskelzelle. Es handelt sich dabei um einen unspezifischen (von der β -Blockade unabhängigen) membranstabilisierenden Effekt.

Die Frage, ob durch Propranolol derartige Unterschiede der Zellmembranpermeabilität auch für Wasserstoff- und Laktationen bewirkt werden und für das unterschiedliche Laktat - pH - Verhalten eine Rolle spielen, muß nach vorliegenden Untersuchungen offen bleiben, zumal keine intrazellulären Bestimmungen durchgeführt wurden. Vergleichende Untersuchungen mit einem β -Rezeptorenblocker ohne sog. unspezifische Membranwirkung könnten vielleicht weiterführen.

6.3.3. Hämodynamik und Überlebenszeit

Propranololinfusion bewirkte einen starken Abfall des Blutdrucks und der Herzfrequenz (Abb.8, Tab.5, 6, 9).

NAYLER und Mitarb. (1967) zeigten in Versuchen an Hunden, daß Propranolol schon bei einer Dosis von 0,15 mg/kg unabhängig von der Herzfrequenz die Koronardurchblutung und den myokardialen Sauerstoffverbrauch

herabsetzt. BRINK und Mitarb. beobachteten 1971 am isolierten perfundierten Rattenherz ähnliche Ergebnisse. Der verminderte myokardiale Sauerstoffverbrauch unter Propranololwirkung wird nach vorherrschender Meinung neben der negativ chronotropen auf die negativ inotrope Wirkung zurückgeführt. Ein evtl. positiv inotroper Effekt der Hypoxie (Katecholaminausschüttung) (CAIN 1973) wird verhindert (DOWNING und Mitarb. 1969).

Als weiteren Effekt ermittelten GVOZDJAK und Mitarb. (1972) durch Messung des respiratorischen Quotienten isolierter Mitochondrien des Kaninchenherzens eine Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung, also eine direkte depressive metabolische Wirkung. In diesen Versuchen war nach Infusion von 1,5 mg Propranolol/kg Körpergewicht bei Verwendung von Glucose und Succinat als Substrat der respiratorische Quotient um ca. 30 % herabgesetzt. Unter Propranolol ist demzufolge der myokardiale Sauerstoffverbrauch inadäquat hoch zur mechanischen Arbeit.

SILL und Mitarb. (1974) untersuchten am narkotisierten und relaxierten Kaninchen die Wirkung einer Sympathikolyse mit 4 mal 0,5 mg Propranolol/kg unter Hypoxiebedingungen. Die Herzfrequenz fiel ähnlich wie an R 79 bei der 1. Dosis stark, nach der letzten Dosis jedoch nur noch minimal ab, der arterielle Mitteldruck erreichte bei der 2. Dosis einen Tiefstwert. Während in den vorliegenden Versuchen nur bei Hypoxiebeginn Rhythmusstörungen

(Blockierungen oder Extrasystolen) beobachtet wurden (Abb.10), beobachteten SILL und Mitarb. (1974) Extrasystolen nur bei Propranololinfusion, allerdings unter Hypoxiebedingungen. Außerdem berichteten sie von einer unter Hypoxiebedingungen potenzierten Wirkung von Propranolol auf die Mikrozirkulation, d.h. die Strömungsgeschwindigkeit in den Kapillaren war extrem erniedrigt (vgl. auch 6.3.2.).

So tragen neben Stoffwechselwirkungen (u.a. Hemmung der Glykogenolyse) vor allem die hämodynamischen Wirkungen von Propranolol (Herabsetzung von Herzfrequenz und Blutdruck, Verschlechterung der Mikrozirkulation, s. 6.3.2.) zu einer Verschlechterung der Energieversorgung des Gewebes bei, und es wird evident, daß Propranolol die Überlebenszeit unter Hypoxie dosisabhängig auf 30 bis 50 % verminderte. Da der Laktatanstieg allerdings geringer ist als unter Hypoxie allein, verliert hier die Laktatkonzentration offenbar ihre quantitative Wertigkeit zur Beurteilung der Ischämie.

Bei der Bewertung von Laktatwerten im Schock muß daher berücksichtigt werden, ob eventuell β -Rezeptorenblocker angewandt wurden.

6.4. Hämodynamische Effekte der Azidose

6.4.1. Beziehung zwischen Azidose und Blutdruckverhalten
und Kontraktilität

Der initiale Abfall des arteriellen Mitteldrucks unter Hypoxie (Abb.4a) in den vorliegenden Untersuchungen läßt verschiedene Deutungsmöglichkeiten offen. Bekannt ist die massive Herzdilatation bei Hypoxie (s. Abschnitt 6.2.), die zeitlich mit dem Abfall der energiereichen Phosphate parallel geht. Daneben kann eine Störung der Vasomotorik vorliegen. Sowohl die Schnelligkeit des Abfalls des Blutdrucks als auch der rasche Wiederanstieg (in weniger als 1 min) nahezu in den Normalbereich unter Zimmerluftbeatmung lassen die langsamer entstehende und sehr viel langsamer wieder abgebaute (Abb. 13) Azidose als wesentliche Ursache ausschließen. Selbst in den Versuchen mit 10 Minuten Hypoxie, in denen der pH-Wert auf 7,08 abgefallen war, erreichte der arterielle Mitteldruck (bei einem Ausgangswert von 101,75 mmHg) zum Zeitpunkt $t=11$ bereits wieder 83 mmHg (nicht signifikant verschieden gegenüber dem Ausgangswert), und war bei $t=20$ bei einem pH-Wert von 7,16 mit 106,00 mmHg bereits wieder im Normbereich.

Eine wesentliche Beeinträchtigung der Kontraktilität, die allerdings in diesen Versuchen nicht direkt gemessen wurde, scheint in einem pH-Bereich bis 7,1 nicht vorzuliegen. - In der Literatur wird die kontraktitätsmindernde Wirkung der Azidose beschrieben, sie tritt aber erst ab ca. pH 7,1 - 7,0 ein (GOODYER und Mitarb. 1961; THROWNER und Mitarb. 1961; VERAGUT und SMITH 1964; OPIE 1965; LORKOVIC 1966; SILBERSCHMID und Mitarb. 1966; KAMMERMEIER und Mitarb. 1968; SMITH und Mitarb. 1967; WILDENTHAL 1968, Übersicht bei SACK 1969, RACKWITZ 1974).

Auf den hierbei vermuteten Mechanismus sei kurz hingewiesen: SCHWARTZ (1972) zeigte an schwerinsuffizienten transplantierten menschlichen Herzen sowie am Hamster- und Kaninchenherz, die durch eine Ameroidklammer an der Aorta ascendens ischämisch gemacht worden waren, eine stark herabgesetzte Calciumbindung und Calciumfreisetzung des Sarkoplasmatischen Retikulums. Je höher der pH-Wert, desto höher war die Affinität zu Calcium und allein durch Erhöhung des pH-Werts von 6,8 auf 7,3 konnte wegen sofortiger Calciumfreisetzung eine Kontraktion ausgelöst werden. Diese Befunde werden ergänzt von KATZ (1972) durch In-Vitro-Untersuchungen an den kontraktilen Proteinen des Herzens. Er zeigte, daß Tropomyosin und Troponin als Repressoren die Interaktionen zwischen Aktin und Myosin modulieren. Ca^{++} wirkt durch Bindung an Troponin A als "De-repressor", wobei wahrscheinlich das Ausmaß der Bindung die Spannungszunahme widerspiegelt. pH-Verminderung bewirkt eine verminderte Ansprechbarkeit auf Calciumzufuhr durch Behinderung der Ca^{++} -Bindung an den Troponinkomplex. Die negativ inotrope Wirkung der Azidose muß deshalb zumindest teilweise auf die hemmende Wirkung der H^{+} -Ionen auf die Ca^{++} -Bindung zurückgeführt werden.

KÖHLER und Mitarb. (1972) berichteten von Speziesunterschieden bei respiratorischer Azidose. Während sie am Hund eine Herzfrequenz- und Kontraktilitätsabnahme fanden, beobachteten sie am Kaninchen, durch SPITZER (1974) bestätigt, keine Änderungen und an Schwein und Katze sogar eine Zunahme von Herzfrequenz und Kontraktilität. Im Gegensatz hierzu berichteten KOHLHARDT und Mitarb. (1967) von einer Kontraktilitätsabnahme des Katzenherzens bei metabolischer Azidose, was SIEGEL und DOWNING (1970) nur bei gleichzeitiger Verminderung des koronaren Perfusionsdruckes nachvollziehen konnten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei unseren In-vivo-Versuchen an der Ratte eine azidotische Kontraktilitätsänderung bei einem pH-Bereich zwischen 7,4 und 7,1 wahrscheinlich keine wesentliche Rolle spielt. Die raschen Blutdruckänderungen können jedenfalls nicht auf die Azidose zurückgeführt werden.

6.4.2. Beeinflussung des Blutdruckverhaltens bei zusätzlicher Hypoxie und Sympathikolyse

In vorliegenden Versuchen ist bei Kombination der 5 % O₂-Beatmung mit 1 mg Propranolol/kg der arterielle Mitteldruck in der Erholungsphase von t=15 bis t=45 von 107,78 mmHg (t=0) mit Werten zwischen 87,60 mmHg und 94,00 mmHg (t=15 bis t=45) niedriger als bei Hypoxie allein. Der Unterschied (ca.15 mmHg betragend) war infolge der

Streuung nicht signifikant, deutet aber vielleicht doch auf einen biologischen Effekt hin. Sowohl in den reinen Hypoxieversuchen (Abb. 3c, Tab.3,4) als auch in den reinen Propranololversuchen mit 1 mg/kg (Tab. 5) lag der arterielle Mitteldruck zwischen $t=15$ und $t=45$ wieder so hoch wie die Ausgangswerte.

Man muß damit rechnen, daß bei der Kombination Hypoxie plus β -Blockade eine Addition oder Potenzierung ungünstiger Kreislaufwirkungen vorliegt bzw. Kompensationsvorgänge behindert werden.

Zusätzliche Speziesunterschiede werden diskutiert (vgl. 6.4.1.): Zusätzlich zur Azidose bestehende Hypoxie vermindert die Kontraktilität des Katzenherzens (DOWNING und Mitarb. 1966) und des Rattenherzens (GELET und Mitarb. 1969) in beträchtlichem Ausmaß. Zusätzliche β -Rezeptorenblockade erzeugt an der Katze eine bei reiner Azidose nicht vorhandene Kontraktilitätsminderung (ROCAMA-RA und DOWNING 1969) und am Hund eine vergrößerte Funktionseinschränkung des linken Ventrikels (WILDENTHAL 1968), ist am Meerschweinchen jedoch ohne Einfluß auf die pH-abhängigen Kontraktilitätsänderungen des Myokards (KAMMER-MEIER u. Mitarb. 1968).

6.5. Einfluß der Versuchsanordnung auf den Hämatokrit

Der Blutverlust von insgesamt ca. 2,2 ml ließ alle gemessenen Parameter relaxierter und mit Zimmerluft beatmeter Kontrolltiere mit Ausnahme des Hämatokrits na-

hezu konstant (Tab.1, Abb.2).

Wegen der ungleichen Verteilung von Laktat im Wasserraum von Plasma und Erythrocyten (JAHRMÄRKER 1963) muß ein Abfall des Hämatokrits einen leichten Anstieg des Laktatgehalts im Vollblut bewirken. Andererseits bessert sich bei einem Abfall des Hämatokrits zunächst die Sauerstofftransportkapazität, da der mit dem Hämatokritabfall bei gleichbleibendem Blutvolumen einhergehende Abfall der Blutviskosität mit einer Erhöhung des Stromzeitvolumens einhergeht (Übersichten VERAGUT 1964, LASCH 1971).

Der Abfall des Hämatokrits um ca. 11 % nach der 5. Abnahme kann deshalb im Rahmen dieser Arbeit als unwesentlich betrachtet werden.

A n h a n g

Hyperventilation mit Zimmerluft

Der nachfolgende Anhang enthält die Beschreibung einer Versuchsserie, bei der im Gegensatz zu den Versuchen mit Hypoxie Stoffwechsel- und Kreislaufveränderungen unter Hyperventilation mit Zimmerluft beobachtet wurden.

VERSUCHE MIT HYPERVENTILATION

Von mehreren Autoren (GOODYER und Mitarb. 1961; EICHENHOLZ und Mitarb. 1962; BERRY und SCHEUER 1967; ELDRIDGE und SALZER 1967; LEPPLA und Mitarb. 1967; KRAMER und Mitarb. 1971; MANNEBACH und Mitarb. 1971; TASHKIN und Mitarb. 1972; YASHON und Mitarb. 1974) wurde ein Laktatanstieg bei Hyperventilation beschrieben, über dessen Pathogenese jedoch Unklarheit besteht. Durch Erhöhung von Atemfrequenz und Atemvolumen haben wir 4 Tiere hyperventiliert. Dabei wurden zusätzlich zur Bestimmung der Laktat-, Pyruvat- und Glucosekonzentration, des pH-Wertes und der Blutgase zum Ausschluß einer Laktaterhöhung im Zuge einer Schockacidose Blutdruck und Herzfrequenz kontrolliert.

Ergebnisse

Die Laktatkonzentration war während der 1. Stunde der Hyperventilation nur leicht erhöht, stieg aber im Verlauf der 2. Stunde auf Werte zwischen 4 und 12 mM an. Ähnlich verhielt sich die Glucosekonzentration, die auf Werte zwischen 14 und 28 mM anstieg. Die Pyruvatkonzentration war mit Werten bei knapp 0,3 mM durchgehend mäßig erhöht. Zwischen der Laktat- und Glucosekonzentration bestand eine gute positive Korrelation ($r = 0,83$, Abb.15).

Die sofort einsetzende respiratorische Alkalose mit pH-Werten bis zu 7,68 wird kompensiert durch Einsetzen der Laktatbildung mit der metabolischen Acidose. Entsprechend fiel der pH-Wert wieder ab, bei 2 Tieren bis unter 7,36. Eine Korrelation zwischen pH-Wert und Laktatkonzentration konnte erwartungsgemäß nicht gefunden werden ($r = -0,29$). Base Excess und Bicarbonatkonzentration fielen in der 2. Hyperventilationsstunde in einen Bereich von -10 bis -18 meq/l bzw. von 10 bis 16 meq/l. Der CO_2 - Partialdruck lag im wesentlichen bei 15 mmHg, der O_2 - Partialdruck bei 90 mmHg.

Arterieller Mitteldruck und Herzfrequenz fielen in der 2. Stunde bei guter Korrelation ($r = 0,86$, $n = 87$) leicht ab. Demzufolge kann man von einem Schockzustand nicht sprechen. Der arterielle Mitteldruck korrelierte bei den einzelnen Tieren mit der Laktatkonzentration (R 84: $r = -0,84$, $n = 9$; R 85: $r = -0,74$, $n = 9$; R 86: $r = -0,84$, $n = 11$).

Diskussion

Ein Anstieg der Glucosekonzentration wurde auch bereits von BERRY und SCHEUER (1967) an hyperventilierten Hunden speziell im Splanchnicusgebiet neben einem Abfall des Blutdrucks und der Leberdurchblutung gefunden. Auch bei Diabetes mellitus kann der Laktatspiegel erhöht sein (Übersicht bei OLIVA 1970). Daneben wurde auch ein Anstieg

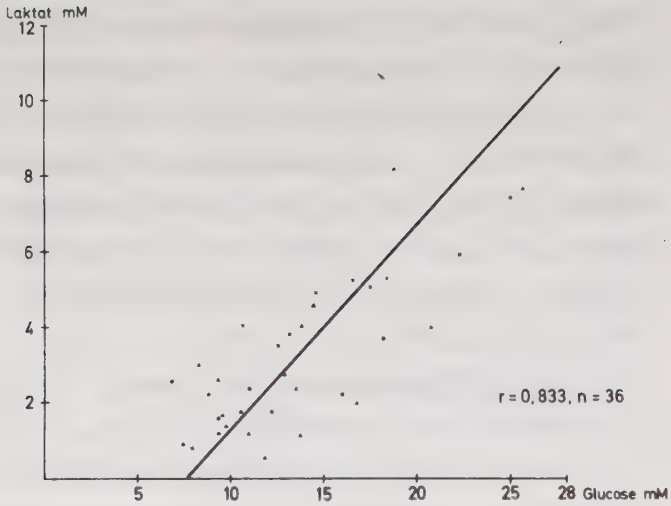


Abb.15: Beziehung zwischen Laktat und Glucose bei einem Kollektiv von 4 Tieren, die ca. 2 Std. mit Zimmerluft hyperventiliert wurden.

der Pyruvatkonzentration an hyperventilierenden Versuchspersonen beschrieben (ELDRIDGE und SALZER 1967; GOODYER und Mitarb. 1961).

LEPPLA und Mitarb. (1967) berichteten in Versuchen an hyperventilierten Hunden in guter Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen von einem pCO_2 -Abfall auf 11 mmHg, einem pH-Anstieg auf Werte um 7,65 und einer Verminderung der Bicarbonatkonzentration auf 14 meq/l.

Die Ursache der Hyperlaktatämie, die EICHENHOLZ und Mitarb. (1962) und LEPPLA und Mitarb. (1967) als Kompensation der respiratorischen Alkalose verstehen, sehen BERRY und SCHEUER (1967) in der hepatischen Ischämie, die sie mit alkalischer oder ischämischer Perfusion der Rattenleber unter nachfolgender Laktatabgabe demonstrieren konnten. MANNEBACH und Mitarb. (1971) vermuten eine regionale Hypoxie in Gehirn, Leber und Skelettmuskel, YASHON und Mitarb. (1974), die an Hunden mit halothaninduzierter Hypotension bei Beatmung mit 100 % Sauerstoff erhöhte Laktatwerte des arteriellen Vollbluts und des Hirngewebes fanden, vermuten einen toxischen Effekt einer hohen O_2 -Konzentration im Einatmungsgas auf die intrazelluläre Glykolyse.

KRAMER und Mitarb. (1971) fanden an Hunden während Laktatinfusion einen Anstieg des Leberdurchflusses und eine Zunahme des Schlagvolumens und schlossen hieraus auf eine generelle Gefäßerweiterung. Hierfür spricht auch die relaxierende Wirkung einer hyperosmolaren Lösung, wie sie unter Laktatinfusion entsteht, auf die glatte Muskulatur.

Die Leber spielt bei der Laktatverwertung eine zentrale Rolle. Sie steigert bei Hyperventilation ihre Laktataufnahme selbst bei um 50 % herabgesetzter Leberperfusion ab einem Spiegel von 6,32 mM (TASHKIN und Mitarb. 1972).

Schlußfolgerungen

Der Anstieg der Laktatkonzentration unter Hyperventilation könnte zum Teil auf einer nicht ausreichenden Steigerungsfähigkeit der Laktatverwertung in der Leber zurückzuführen sein.

Aus der guten Korrelation der Laktatkonzentration mit der Glucosekonzentration sowie der erhöhten Pyruvatkonzentration kann geschlossen werden, daß bei der Entstehung einer Hyperlaktatämie durch Hyperventilation eine Umsatzerhöhung des Kohlenhydratstoffwechsels allgemein eine Rolle spielt und entsprechend der Fließgleichgewichte sich bei Hyperglykämie auch die Spiegel der Abbauprodukte erhöhen (FREMINET und POYART 1975). Offen bleibt die Frage, ob der Glucoseanstieg katecholamininduziert ist (etwa im Zusammenhang mit der bei Hypokapnie auftretenden cerebralen Vasokonstriktion).

Die Korrelation zwischen dem Abfall des arteriellen Mitteldrucks und dem Anstieg der Laktatkonzentration in den Einzelverläufen deutet auf die gefäßerweiternde Wirkung der Milchsäure (KRAMER und Mitarb. 1971) hin.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- ALPERT, N.R. u. ROOT, W.S.: Relationship between excess respiratory metabolism and utilization of intravenously infused sodium racemic lactate and sodium L(-)lactate. Am.J.Physiol. 177, 455 (1954)
- ALPERT, N.R.: Lactate production and removal and the regulation of metabolism. Am.N.Y.Acad.Sci. 119, 995 (1965)
- BERRY, M.N. u. SCHEUER, J.: Splanchnic lactic acid metabolism in hyperventilation, metabolic alkaosis and shock. Metabolism 16, 537 (1967)
- BRINK, A.J., BESTER, A.J., LOCHNER, A.: Effect of propranolol on the metabolism and function of the rat heart. J. Molec. Cell. Cardiology 2, 71 (1971)
- BÜCHER, Th., CZOK, R., LAMPRECHT, W., LATZKO, E.: In: BERGMAYER, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse (Weinheim 1962).
- CAIN, St.M.: Diminution of lactate rise during hypoxia by pCO_2 and β -adrenergic blockade. Am. J. Physiol. 217, 110 (1969)
- CAIN, St.M.: Relative rates of arterial lactate and oxygen-deficit accumulation in hypoxic dogs. Am. J. Physiol. 224, 1190 (1973)
- CARMELIET, E.E. u. VERDONCK, F.: Interaction of ouabain and a new beta-adrenergic receptor antagonist on K flux in cardiac muscle. Arch. int. Pharmacodyn. 162, 242 (1966)

- CARMELIET, E. u. VERDONCK, F.: Interaction between ouabain and butridrine, a beta-adrenergic blocking substance, on the heart.
European J. of Pharmacology 1, 269 (1967)
- DIETZE, G., WICKLMAYR, M., MEHNERT, H.: Stoffwechseluntersuchungen der menschlichen Leber mit Hilfe einer neuen Methode zur Durchblutungsmessung: Die Wirkung von Insulin auf die laktatinduzierte Steigerung der Glukoseproduktion. Vortrag auf dem Europäischen Diabeteskongress 1972 in Madrid.
- DISSMANN, W. u. THIMME, W.: Die Milchsäureacidose.
Der Internist, 11, 408 (1969)
- DOWNING, S.E., TALNER, N.S., GARDNER, T.H.: Influences of hypoxemia and acidemia on left ventricular function.
Am. J. Physiol. 210, 1327 (1966)
- DOWNING, S.E., GARDNER, T.H., ROCAMORA, J.M.: Adrenergic support of cardiac function during hypoxia in the newborn lamb.
Am. J. Physiol. 217, 728 (1969)
- EICHENHOLZ, A., MULHAUSEN, R.O., ANDERSON, W.E., MacDONALD, F.M.: Primary hypocapnia: a cause of metabolic acidosis.
J. Appl. Physiol. 17, 283 (1962)
- ELDRIDGE, F.: Blood lactate and pyruvate in pulmonary insufficiency.
New Eng. J. Med.: 274, 878 (1966)
- ELDRIDGE, F. u. SALZER, J.: Effect of respiratory alkalosis on blood lactate and pyruvate in humans.
J. Appl. Physiol. 22, 461 (1967)
- FIELD, M., BLOCK, J.B., LEVIN, R., RALL, D.P.: Significance of blood lactate elevations among patients with acute leukemia and other neoplastic proliferative disorders.
Amer. J. Med. 40, 528 (1966)

- FLECKENSTEIN, A.: Die Bedeutung der energiereichen Phosphate für die Kontraktilität und Tonus des Myokards.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 70, 81 (1964)
- FLECKENSTEIN, A., DORING, H.J., KAMMERMEIER, H.: Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern und verwandten Substanzen auf Erregung, Kontraktion und Energiestoffwechsel der Myokardfaser.
Klin.Wschr. 7, 343 (1968)
- FREMINET, A., BURSAUX, E., POYART, C.F.: Effect of elevated lactataemia on the rates of lactate turnover and oxidation in rats.
Pflügers Arch. 346, 75 (1974)
- FREMINET, A. u. POYART, C.: Lactate-glucose interrelations, glucose recycling and the cori cycle in normal fed rats.
Pflügers Arch. 361, 25 (1975)
- GELET, T.R., ALTSCHULD, R.A., WEISSLER, A.M.: Effects of acidosis on the performance and metabolism of the anoxic heart.
Circulation (Suppl.IV): 34, 40 (1969)
- GOODSMITH, G.A.: The blood lactate-pyruvate relationship in various physiologic and pathologic states.
Amer.J.Med. Sci 215, 182 (1948)
- GOODYER, A.V.N., ECKHARDT, W.F., OSTBERG, R.H., GOODKIND, M.J.: Effects of metabolic acidosis and alkalosis on coronary blood flow and myocardial metabolism in the intact dog.
Am. J. Physiol. 200, 628 (1961)
- GREENE, N.M. u. TALNER, N.S.: Blood lactate, pyruvate and lactate-pyruvate ratios in congenital heart disease.
New Engl.J.Med.: 270, 1331 (1964)

- GVOZDJAK, J., GVOZDJAKOVA, A., BADA, V.: Effect of propranolol on oxidative processes of heart muscle.
Cardiology 56, 92 (1972)
- HEMS, R., ROSS, B.D., BERRY, M.N., KREBS, H.A.: Gluconeogenesis in the perfused rat liver.
Biochem. J. 101, 284 (1966)
- HENDERSON, A.H., CRAIG, R.J., GORLIN, R., SONNENBLICK, E.H.: Lactate and pyruvate kinetics in isolated perfused rat hearts.
American. J. of Physiology 217, 6, 1752 (1969)
- HOHORST, H.J.: In: BERGMAYER, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse (Weinheim 1962)
- HUCKABEE, W.E.: Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation.
J. clin. Invest. 37, 244 (1958)
- HUCKABEE, W.E.: Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. III. Effect of breathing low-oxygen gases.
J. clin. Invest. 37, 264 (1958)
- HUCKABEE, W.E. u. JUDSON, W.E.: The role of anaerobic metabolism in the performance of mild muscular work.
I. Relationship to oxygen consumption and cardiac output, and the effect of congestive heart failure.
J. clin. Invest. 37, 1577 (1958)
- JAHRMÄRKER, H.: Über die Aktivierung der Glykolyse in menschlichen Erythrocyten durch anorganisches Phosphat.
Habilitationsschrift, München (1963)

KAMMERMEIER, H., RUDROFF, W., GERLACH, E.: Beeinflussung von Kontraktilität, Koronarfluß und intrazellulären Metaboliten des isolierten Herzens bei Variation von pH, pCO_2 und Bikarbonat.
Internat.Symp. Georg Thieme Verlag (1968)

KATZ, A.M.: Effects of ischemia on the cardiac contractile proteins.
Cardiology 56, 276 (1972)

KEUL, J., DOLL, E., STEIM, H., FLEER, U., REINDELL, H.:
Über den Stoffwechsel des Herzens bei Hochleistungs-
sportlern.
III. Der oxydative Stoffwechsel des trainierten mensch-
lichen Herzens unter verschiedenen Arbeitsbedingungen.
Zeitschrift für Kreislaufforschung, Sonderdruck 55,
Heft 5, 477 (1966)

KEUL, J., DOLL, E., STEIM, H., HOMBURGER, H., KERN, H.,
REINDELL, H.: Über den Stoffwechsel des Herzens bei Hoch-
leistungssportlern.
I. Die Substratversorgung des trainierten Herzens in
Ruhe, während und nach körperlicher Arbeit.
Zeitschrift für Kreislaufforschung, Sonderdruck 55,
Heft 2, 190 (1966)

KÖHLER, E., NOACK, E., STROBACH, H., WIRTH, K.: Effect of
respiratory acidosis on heart and circulation in cats,
pigs, dogs and rabbits.
Res.exp.Med. 158, 308 (1972)

KOHLHARDT, M., WIRTH, K., DUDECK, J.: Über den Einfluß von
metabolischer Alkalose und metabolischer Acidose auf
die Kontraktilität des isolierten Herzens.
Pflügers Arch. 296, 352 (1967)

- KRAMER, K., DRIESSEN, G., BRECHTELSBAUER, H.: Lactate elimination and O_2 consumption of the liver in narcotized dogs.
Pflügers Arch. 330, 195 (1971)
- KREBS, H.A., HEMS, R., WEIDEMANN, M.J., SPEAKE, R.N.:
The fate of isotopic carbon in kidney cortex synthesizing glucose from lactate.
Biochem. J. 101, 242 (1966)
- KREISBERG, R.A.: Mechanism of lactic acidosis.
The Lancet, 960 (1974)
- KREISBERG, R.A.: Glucose-lactate inter-relations in man.
New Engl. J. Med. 287, 132 (1972)
- KRÜGER, R.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Laktacidose bei Sauerstoffmangel und Herzkreislaufschädigung.
Diss. (1973)
- LANG, D., SABOROWSKI, F., ALBERS, C.: Äußerungen des intrazellulären pH und der Lactat-, Pyruvat- und Phosphatkonzentrationen im Herzmuskel der Ratte unter Hypoxiebedingungen.
Verh.dtsch.Ges. Kreisl.-Forsch. 39, 189 (1973)
- LASCH, H.G.: Schock und Mikrozirkulation.
Verh.dtsch.Ges. Innere Medizin 77, 906 (1971)
- LEPPLA, W., MANNEBACH, H., BECKER, D., HARBAUER, G.: Experimentelle Untersuchungen zur Hyperlactatämie bei protrahierter Hyperventilation: Beitrag zur Pathogenese der "spontanen" Milchsäure-Acidose.
Verh.dtsch.Ges. Innere Medizin 73, 1056 (1967)
- LORKOVIC, H.: Influence of changes in pH on the mechanical activity of cardiac muscle.
Circulation Research 19, 711 (1966)

- LOWENSTEIN, E. u. ZAROFF, L.I.: Lactate-pyruvate ratio in surgically produced chronic hypoxemia in dogs.
Am.J.Physiol. 210, 69 (1966)
- MANNEBACH, H., TREYDTE, T., HOFFSÜMMER, B., LEPLA, W., HARBAUER, G.: Experimentelle Untersuchungen zur Hyperlactatämie: Grenzwerte der Lactatutilisation während akuter und protrahierter Pyruvatbelastung.
Verh.dtsch.Ges. Innere Medizin 77, 197 (1971)
- MIGONE, L.: In: Schock: Pathogenese und Therapie.- Metabolische Aspekte des Schocks.
Int.Symp. Springer-Verlag Berlin 85 (1962)
- MÜLLER-RUCHHOLTZ, E.R.: Über die Leistungsfähigkeit des anoxydativen Herzstoffwechsels.
Basis Res. Cardiol. 68, 480 (1973)
- NAYLER, W.G., McINNES, I., SWANN, J.B., CARSON, V., LOWE, T.E.: Effect of propranolol, a beta-adrenergic antagonist, on blood flow in the coronary and other vascular fields.
Am. Heart J. 73, 207 (1967)
- OLIVA, P.B.: Lactic acidosis.
Amer.J.Med. 48, 209 (1970)
- OLSON, R.E.: "Excess Lactate" and anaerobiosis.
Ann. Intern. Med. 59, 960 (1963)
- OPIE, L.H.: Effect of extracellular pH on function and metabolism of isolated perfused rat heart.
Am. J. Physiol. 209, 1075 (1965)
- OPIE, L.H. u. MANSFORD, K.R.L.: The value of lactate and pyruvate measurements in the assessment of the redox state of free nicotinamide-adenine dinucleotide in the cytoplasm of perfused rat heart.
Europ. J. clin. Invest. 1, 295 (1971)

- PERETZ, D.I., MCGREGOR, M., GOSSETOR, J.B.: Lactic acidosis: a clinically significant aspect of shock.
Canad. Med. Ass. J. 90, 673 (1964)
- PERETZ, D.I., SCOTT, H.M., DUFF, J., DOSSETOR, J.B., McLEAN, L.D., MCGREGOR, M.: The significance of lacticacidemia in the shock syndrome.
Ann. NY acad. Sci. 119, 1133 (1965)
- POOLE-WILSON, P.A. u. CAMERON, I.R.: Intracellular pH and K^+ of cardiac and skeletal muscle in acidosis and alkalosis.
Am. J. Physiol. 229, 1305 (1975)
- RACKWITZ, R.: Metabolitkonzentrationen im Myokard des Meer-schweinchens bei akuter experimenteller Urämie und Digoxin-vergiftung.
Diss. 1974
- RACKWITZ, R., JAHRMÄRKER, H., THEISEN, K., HALBRITTER, R., OTTER, H.P., HAIDER, M.: Pathogenese und Therapie der Azidose bei Reanimation.
Intensivmedizin 12/1 (1975)
- RACKWITZ, R., JAHRMÄRKER, H., HAIDER, M., HALBRITTER, R.: Die Bedeutung des Blutlaktats bei Verlaufsbeurteilung und Therapie der Schocks.
Verh.dtsch.Ges. Inn.Med. 1975, Vortrag Nr.84
- RICHARDSON, D.W., KANTOS, H.A., RAPER, A.J., PATTERSON, G.K.: Modification by β -adrenergic-blockade of the circulatory responses to acute hypoxia in man.
J. clin. Invest. 46, 77 (1967)
- ROCAMORA, J.M. und DOWNING, S.E.: Preservation of ventricular function by adrenergic influences during metabolic acidosis in the cat.
Circulation Research 24, 373 (1969)

- SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden.
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 3. Auflage,
Seite 254 (1973)
- SACK, D.W.: Untersuchungen über Metabolitkonzentrationen im
Myokard der Ratte bei akuter experimenteller Urämie.
Diss., München (1969)
- SCHUCHHARDT, S.: The intramyocardial oxygen pressure at
normoxia and hypoxia.
Cardiology 56, 125 (1972)
- SCHURZ, A.R. u. REICH, Th.: Vergleich zweier blutgasanalyti-
scher Methoden.
Klinische Wochenschrift 51, 13, 685 (1973)
- SCHWARTZ, A.: Calcium metabolism.
Cardiology 57, 16 (1972)
- SIEGEL, H.W. u. DOWNING, S.E.: Cotributions of coronary per-
fusion pressure, metabolic acidosis and adrenergic factors
to the reduction of myocardial contractility during hemorrha-
gic shock in the cat.
Circulation Research 27, 875 (1970)
- SILBERSCHMID, M., SAITO, S., SMITH, L.L.: Circulatory effects
of acute lactic acidosis in dogs prior to and after
hemorrhage.
Amer. J. Surg. 112, 175 (1966)
- SILL, V., SIEMSEN, S., KOWALZICK, E.: Mikrozirkulation während
 β -Sympathikolyse und Hypoxie.
Basic Research Cardiol. 69, 309 (1974)
- SMITH, L.L., SILBERSCHMID, M., HINSHAW, D.B.: Atropine, norepi-
nephrine, and isoproterenol and the cardiac response to
experimental lactic acidosis.
Am. J. Surg. 114, 267 (1967)

- SPITZER, J.J.: Effect of lactate infusion on canine myocardial free fatty acid metabolism in vivo.
Am. J. Physiol. 226, 213 (1974)
- TASHKIN, D.P., GOLDSTEIN, P.J., SIMMONS, D.H.: Effect of acid-base alterations on hepatic blood flow and lactate metabolism.
Federation Proceedings 29, 3120 (1970)
- TASHKIN, D.P., GOLDSTEIN, P.J., SIMMONS, D.H.: Hepatic lactate uptake during decreased liver perfusion and hypoxemia.
Am. J. Physiol. 223, 968 (1972)
- THORN, W. u. HEIMANN, J. et al.: Beitrag zum Stoffwechsel von Leber, Niere, Herz und Skelettmuskel in Asphyxie, Anoxie und bei Hypothermie.
Pflügers Arch. 265, 234 (1957)
- THORN, W., HEIMANN, J., MÜLDENER, B., ISSELHARD, W., GERCKEN, G.: Herzstoffwechsel in Abhängigkeit von Versuchsanordnung, Gewebsgewinnung und anoxischer Belastung.
Pflügers Arch. 269, 214 (1959)
- THROWER, W.B., DARBY, T.D., ALDINGER, E.F.: Acid-base derangements and myocardial contractility.
Arch. Surg. 82, 56 (1961)
- VERAGUT, U.P. u. SMITH, L.L.: Circulatory changes during prolonged respiratory acidosis in normal and hemorrhaged dogs.
Surg. Gynec. Obstet. 119, 513 (1964)
- WALKER, W.D., GOODWIN, F.J., COHEN, R.D.: Mean intracellular hydrogen ion activity in the whole body, liver, heart and skeletal muscle of the rat.
Clin. Sci. 36, 409 (1969)

- WEIL, M.H. u. AFIFI, A.A.: Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock).
Circulation 41, 989 (1970)
- WILDENTHAL, K., MIERZWIAK, D.S., MYERS, R.W., MITCHELL, J.H.:
Effects of acute lactic acidosis on left ventricular performance.
Am. J. Physiol. 214, 1352 (1968)
- WOODS, H.F.: Lactic acidosis.
The Lancet 7, 27 (1973)
- YASHON, D., STONE, W., MAGNESS, A., HUNT, W.E., HAMELBERG, W.:
Paradoxic lactate production in cerebral tissue during oxygen inhalation with halothane hypotension.
Am. J. Physiol. 226, 475 (1974)

Lebenslauf

Als Sohn von Alfred und Maria Fritsch wurde ich am 5.2.1947 in München geboren. Nach 5 Jahren Volksschule besuchte ich 9 Jahre das mathematisch - naturwissenschaftliche Erasmus - Grasser - Gymnasium in München. Hierauf absolvierte ich, um mich anschließend ganz dem Medizinstudium widmen zu können, einen dreijährigen Bundeswehrdienst. Während dieser Zeit heiratete ich und wohne seit 1969 mit meiner Frau Heidemarie, die im Schuldienst tätig ist und meiner Tochter Antje in Karlsfeld.

Nach Beginn des Studiums im Herbst 1970 in München legte ich im Frühjahr 1973 die ärztliche Vorprüfung ab, um mich im Frühjahr 1976 der ärztlichen Prüfung unterziehen zu können.

